Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

ENZYMVERÄNDERUNGEN IM PERIPHEREN BLUT DES MEERSCHWEINCHENS IM RAHMEN EINER PATHOPHYSIOLOGISCHEN GESAMTBEURTEILUNG DES ISOLIERTEN SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lothar Schinkmann
aus Altbach

1977

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

ENZYMVERÄNDERUNGEN IM PERIPHEREN BLUT DES MEERSCHWEINCHENS IM RAHMEN EINER PATHOPHYSIOLOGISCHEN GESAMTBEURTEILUNG DES ISOLIERTEN SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lothar Schinkmann
aus Altbach

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Hausdörfer
(Professor Dr. R. Schorer)
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Ich danke Herrn Professor Dr. Heller und Herrn Dozent Dr. Hausdörfer für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Beratung bei der Konzeption und Abfassung der Arbeit. Herrn Dozent Dr. Hausdörfer danke ich weiterhin für seine engagierte Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.
Auch möchte ich der Medizinisch-Technischen Assistentin Frau Wundt für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung der Laborbestimmungen danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0063

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	5
III. Ergebnisse	11
A) Klinische Beurteilung der Versuchstiere	11
1. Kreislauf	11
2. EEG	15
3. Atmung	25
4. Körpertemperatur	26
5. Blutgasanalyse	26
B) Veränderungen von Enzymaktivitäten im Serum nach Schädel-Hirn-Traumen verschiedener Schweregrade	36
1. Cholinesterase (CHE)	36
2. L-Alanin:2-oxoglutarat-aminotransferase (GPT)	36
3. L-Aspartat:2-oxoglutarat-aminotransferase (GOT)	36
4. Creatin-Kinase (CK)	36
5. Aldolase (Ald)	37
6. Malat-Dehydrogenase (MDH)	37
7. Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Isoenzym 1 (α-HBDH)	37
IV. Diskussion	45
A) Klinische Beurteilung der Versuchstiere	45
1. Kreislauf	45
2. EEG	47
3. Atmung	47
4. Körpertemperatur	49
5. Blutgasanalyse	51

Seite

B) Änderungen von Enzymaktivitäten nach Schädel-Hirn-Trauma 57
1. Enzyme in der Diagnostik von Zellschädigungen 57
2. Veränderungen des Enzymspektrums durch Narkosemittel 62
3. Die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke für die Enzymdiagnostik von Hirnläsionen im peripheren Blut 63
4. Diagnostischer Aussagewert der untersuchten Enzyme 67
4.1. CHE 67
4.2. S-GPT 70
4.3. S-GOT 70
4.4. CK 74
4.5. Aldolase 76
4.6. MDH 78
4.7. LDH und Isoenzym 1 (α-HBDH) 80

V. Zusammenfassung 83

VI. Literaturverzeichnis 85

I. E i n l e i t u n g

Durch das immer besser funktionierende Rettungswesen mit anschließender, schnell einsetzender Intensivbetreuung von Schwerverletzten, häuft sich in zunehmendem Maße die Zahl von Schädel-Hirn-Verletzten, die früher wegen mangelnder Erstversorgung von Atmung und Kreislauf die Klinik überhaupt nicht mehr erreicht haben. In diesen Fällen hängt der Behandlungserfolg oftmals von einer schnellen Diagnostik mit gezielt einsetzender und notfalls auch sehr einschneidender Therapie (z.B. Hypothermie, Beatmung, Steroide) ab. Die Differentialdiagnose der geschlossenen, intrakraniellen Verletzungen macht jedoch manchmal große Schwierigkeiten. Die klinischen Untersuchungen, wie auch elektroenzephalographische Befunde, sind zwar im weiteren Verlauf gute Hilfsmittel, sie garantieren aber keinesfalls zu Anfang immer ein genaues Bild über die Art und Wichtigkeit der Verletzung, so wie die Unterscheidung zwischen funktionellen und morphologischen Läsionen. Dies trifft in besonderem Maße auf das Initialstadium zu, wo es kaum möglich ist, eine genauere Differenzierung des Schweregrades eines Schädel-Hirn-Traumas aus klinischer Sicht zu erhalten. Bis zu dem Zeitpunkt aber, zu dem spezifischer zu bewertende klinische Zeichen manifest werden, wird das allgemeine Zustandsbild der Schädel-Hirn-Verletzten meist von einem Schockgeschehen und hinzutretender Hypoxie überlagert. Aus diesem Grunde weisen dann Patienten mit graduell unterschiedlichen Hirnverletzungen oft gleiche oder sehr ähnliche Erscheinungsbilder auf und sind so einer adäquaten Therapie nicht zuführbar.
Wenn es nun möglich wäre, eine Diagnose über die Art und das Ausmaß eines Schädel-Hirn-Traumas schon in kurzer Zeit nach dem Unfallereignis zu stellen, wo Schock und Hypoxie noch keine entscheidende Rolle spielen, so wäre dies ohne Zweifel ein großer Vorteil für die weitere Behandlung des Patienten.

In neuerer Zeit sind nun mehrere Arbeiten veröffentlicht worden, die sich mit der Möglichkeit der Diagnose und Prognose des Schädel-Hirn-Traumas mit Hilfe biochemischer Parameter im peripheren Blut beschäftigen, analog der Diagnose von Erkrankungen anderer Organsysteme, wie z.B. des Herzmuskels oder der Bauchspeicheldrüse. (HELLER, 1973, AMANN, 1965, GARBUS, 1971, RABOW et al. 1971, STOECKEL et al. 1971) Die bisher erschienenen Arbeiten haben signifikante Veränderungen von Stoffwechselmetaboliten des Kohlenhydrat-, Fett- und Energiestoffwechsels, als auch von Enzymen, sowohl am Patientengut, als auch im Tierversuch klar herausgestellt. Diese Arbeiten untersuchen jedoch größtenteils den zeitlichen Verlauf dieser Parameter, wobei das Krankheitsbild oft schon von schockähnlichen und hypoxischen Zuständen überlagert ist. HAUSDÖRFER et al. (1973) führten einen Tierversuch mit Ratten durch, in dem die Tiere einem so starken Schädel-Hirn-Trauma unterworfen wurden, daß sich am Ende des Versuchsablaufes ein Großteil in einem hypoxischen Zustand befand.

Weiterhin liegt eine Anzahl von Arbeiten vor, die die biochemischen Veränderungen im Liquor cerebrospinalis nach Schädel-Hirn-Traumen untersuchen, wobei die Ergebnisse gut mit den Schweregraden der Traumen korrelieren. (METZ, 1971, METZEL et al. 1971, SEITZ et al. 1972, STOECKEL et al. 1971, TOWER et al. 1949) Es ist jedoch zu bedenken, daß bei der Liquorabnahme von Schwerverletzten mit gewissen Komplikationen, wie Umlagerungsschäden und Infektion, zu rechnen ist, und daß zur ausreichenden Beurteilung des Krankheitsverlaufes nicht nur eine Liquoruntersuchung erforderlich ist. Demgegenüber stellt die einfache Blutentnahme unter sterilen Bedingungen einen völlig risikolosen Eingriff dar, der beliebig oft wiederholt werden kann. Der diagnostische Wert von Liquoruntersuchungen ist kritisch zu beurteilen. Es ist nicht auszuschließen, daß die im Liquor gefundenen Parameter ein völlig verfälschtes Bild des eigentlichen Krankheitszustandes widerspiegeln, weil sie

durch mögliche artifizielle Blutungen oder durch eine Blutung, die keinen direkten Grund in Gehirnschädigungen hat (z.B. aus den überbrückenden Venen), beeinflußt sein können. (KULHANEK und MASTNY, 1963)
Die Frage unserer Arbeit ist nun, in welchem Maße eine zerebrale Schädigung, welche das traumatisierte Individuum weder in eine Hypoxie noch in einen Schockzustand geraten läßt, mit zerebralen und peripheren Dysregulationen vergesellschaftet ist und ob sich auch schon im Initialstadium des isolierten Schädel-Hirn-Traumas (1 Stunde nach Trauma) signifikante Veränderungen von Stoffwechselmetaboliten oder Änderungen des Enzymspektrums im peripheren Blut abzeichnen.
Die Bejahung dieser Frage könnte so zu einem wertvollen und technisch unaufwendigen Hilfsmittel in der Frühdiagnostik des Schädel-Hirn-Traumas werden.
Zur objektiven Untersuchung dieser Fragestellung eignet sich am besten der Tierversuch. Patientenuntersuchungen können aus folgenden Gründen zur Klärung unserer Frage nur wenig beitragen. Einmal sind bei verschiedenen Patienten fast ausnahmslos auch die Schweregrade ihrer Schädel-Hirn-Verletzungen verschieden, denn es gleicht wohl kaum ein Unfall dem anderen. Im Tierversuch hat man jedoch die Möglichkeit, den Tieren ein standardisiertes Trauma von immer gleichbleibender Energie auf immer die gleiche Schädelstelle zu verabreichen. Ein weiterer Grund für den Tierversuch ist der Zeitfaktor. Die gefundenen Untersuchungsergebnisse sollten, um miteinander vergleichbar zu sein, jeweils zum gleichen Zeitpunkt nach erfolgtem Trauma bestimmt werden. Bei Patientenuntersuchungen wird diese Möglichkeit fast nie gegeben sein, da man die Patienten nur selten im Initialstadium des Traumas zur Untersuchung verfügbar hat und deshalb die primären Auswirkungen der Verletzung oftmals schon von sekundären Veränderungen wie z.B. Hypoxie überlagert sind.
Der dritte Grund, der für den Tierversuch spricht, ist die Tatsache, daß ein Unfallereignis beim Menschen nur in

seltenen Fällen zu einem isolierten Schädel-Hirn-Trauma führen wird. Die Regel ist vielmehr, daß meistens Patienten mit Mehrfachverletzungen eingeliefert werden, wobei dann die Auswirkungen der extrakraniellen Traumen diejenigen des Schädel-Hirn-Traumas überlagern und so die Ergebnisse verfälschen könnten.
Zusammenfassend kann man sagen, daß zur Klärung unserer Fragestellung nur der Tierversuch in Betracht kommt, da es allein der Tierversuch gestattet, reproduzierbare Versuchsbedingungen genau zu standardisieren.
Trotz zu erwartender großer, biologischer Streubreite, können statistische Mittelwertberechnungen mit objektiven und vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden.

II. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten uns 120 ausgewachsene Meerschweinchen sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechtes mit einem Durchschnittsgewicht von 650 g. Diese 120 Tiere unterteilten wir in 2 Versuchsgruppen zu je 60 Stück, wovon jeweils 20 einem leichten Trauma von 1 Joule und 20 einem schweren Trauma von 1,5 Joule unterworfen wurden und 20 als Kontrolltiere ohne Trauma verblieben. Dabei gingen wir davon aus, daß die mit 1,5 Joule traumatisierten Tiere eine Hirnschädigung vom Ausmaß einer Contusio cerebri davontragen würden, welche mit substantiellen Hirngewebsdefekten einhergeht. Wir teilten diese Tiere einer Gruppe mit angenommenem 'Contusio Syndrom' zu.
Ein Trauma mit der Energie von nur 1 Joule sollte hingegen geeignet sein, ein Schädel-Hirn-Trauma hervorzurufen, welches nicht mit einem Untergang von Hirnzellen vergesellschaftet ist. Bei dieser Gruppe sollte es sich um Tiere mit einem 'Commotio Syndrom' handeln.
Die ersten 60 Tiere waren zur Untersuchung des Fettstoffwechsels, die zweiten 60 Tiere zur Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels und der Enzyme bestimmt.
Meine Arbeit wird sich im weiteren mit den unmittelbar posttraumatisch auftretenden klinischen Symptomen und Veränderungen von Enzymaktivitäten im peripheren Blute beschäftigen.

Versuchsablauf

Die Versuchstiere wurden am Vortag des Versuches in Gruppen zu je 4 Tieren vorbereitet. Sie wurden teilweise rasiert, so daß Thorax, Hals und Kopf haarfrei waren, um bei der späteren Dekapitation zur Blutgewinnung eine Hämolyse durch Haare weitgehend zu verhindern. Danach wurde die Vierergruppe isoliert und bekam bis zu Versuchsbeginn (12 Stunden später) keine Nahrung mehr. Um die bekannten zyklischen Veränderungen im Metabolismus bei kleinen Laboratoriumstieren auszugleichen, führten wir

unsere Versuche stets zur gleichen Zeit aus und zwar in den frühen Morgenstunden von 4.00 Uhr bis 7.00 Uhr. Zu Versuchsbeginn erhielt jedes Tier entsprechend seinem Gewicht eine leichte intraperitoneale Na-Pentobarbital Narkose. (Nembutal^{R} 3 mg pro 100 Gramm Körpergewicht)
Eine Zweitnarkose mit der Hälfte des Wirkstoffes der Ausgangsnarkose wurde 15 Minuten vor der zu Versuchsende erfolgenden Dekapitation durchgeführt.
Sobald sich die Tiere in Narkose befanden, wurden sie mittels Kanülen mit Metallansatz auf einem Korkbrettchen an den Extremitäten fixiert und in bestimmten zeitlichen Intervallen folgende Messungen durchgeführt: EKG, EEG und Pulskurve, wobei letztere vom Thorax direkt über dem Herzen abgenommen wurde. Diese Messungen wurden mit einem "CARDIREX 3T" Dreifachschreiber von der Firma SIEMENS registriert. Für den Anschluß der Ableitungskabel des EKG benutzten wir die Metallansätze der Injektionsnadeln, mit denen die Tiere auf dem Korkbrettchen befestigt waren.
Zur EEG-Ableitung wurden ebenfalls Kanülen mit Metallansätzen in die Kopfhaut eingestochen. Die Messungen wurden auf einem geerdeten Metallgitter durchgeführt. Dadurch konnten die aus der Umgebung einstrahlenden elektromagnetischen Wellen abgeschirmt werden und die spezifischen Potentialdifferenzen störungsfrei aufgezeichnet werden.
Weiterhin bestimmten wir die Atmungsfrequenz und die rektale Temperatur mit einem Sekundenthermometer und einem üblichen Quecksilbermaximalthermometer.
Diejenigen Tiere, die ein Schädel-Hirn-Trauma erhalten sollten, wurden dann 15 Minuten nach Narkoseverabreichung einem dreimaligen Trauma definierter Energie im Abstand von 5 Minuten unterworfen. Dazu diente eine eigens für diesen Zweck von mir entworfene Traumatisierungsmaschine. (Siehe Bild) Ein aus einer berechneten Höhe frei fallender Eisenblock von vorgegebenem Gewicht fiel dabei den in der Maschine eingespannten Meerschweinchen auf eine am Hinterkopf markierte Stelle. Nach Verabreichung des 3. Traumas, wurden an den Versuchstieren noch viermal die oben erwähn-

ten Messungen in zeitlich festgelegten Abständen durchgeführt. In den Zeiträumen zwischen den einzelnen Messungen wurden die Tiere gewärmt. Zu diesem Zweck deckten wir sie mit Aluminiumfolie zu und verhinderten dadurch eine zu starke Auskühlung.
Nach Ablauf einer Stunde, gerechnet vom Zeitpunkt des 3. Traumas, führten wir dann durch einen Hautschnitt eine kardiale Punktion des linken Ventrikels durch und registrierten auf blutigem Wege über ein "STATHAM-ELEMENT", das an einen "HELLIGE-RECORDER" angeschlossen war, den systolischen diastolischen und Mittelwert des Blutdruckes. Anschließend entnahmen wir dann dem linken Ventrikel 3 ml arterielles Blut zur Durchführung einer Blutgasanalyse.
Dann wurden die Tiere auf einem verstellbaren Metalltischchen befestigt, die Platte so eingestellt, daß die Tiere mit dem Kopf nach unten hingen und blitzschnell dekapitiert werden konnten. Der dekapitierte Kopf wurde sofort in flüssige Luft gebracht.
Das Blut, das sich bei noch intakter Kreislauffunktion sofort nach der Dekapitation aus den Halsgefäßen entleerte, sammelten wir in einem mit Paraffinfilm ausgelegten Schälchen, aus dem wir es anschließend auf Reagenzgläschen für die einzelnen Laboratoriumsbestimmungen verteilten und in Eiswasser kühlten. Von dem Poolblut wurden außerdem noch 5 ml für die anschließende Tonometrie bereitgestellt.
Nach Auftauen der in der flüssigen Luft befindlichen Köpfe eröffneten wir die Schädelkapsel, entnahmen das Gehirn und verteilten es auf verschiedene Reagenzgläschen für biochemische Bestimmungen im Hirngewebe.
Um P_{50}-Werte zu erhalten, führten wir eine Tonometrie mit einem "ESCHWEILER" Tonometer und Tonometrierkugeln nach "VON LAUE" durch. Die dazu verwendeten Tonometriergase enthielten 2% und 4% O_2, 5,6% CO_2 und als Rest N_2.
Eine genaue zeitliche Abfolge des Versuchsablaufes gibt Tabelle 1.

Abbildung 1:

Traumatisierungsmaschine zur Verabreichung von Schädel-Hirn-Traumen. die Traumastärke ist durch Höhenverstellung des Gewichtes variierbar. (E = m·g·h) Im Vordergrund ist ein bereits traumatisiertes Tier zu sehen, an dem gerade EKG und EEG abgeleitet werden.

E = Energie, m = Masse
g = Erdbeschleunigung (9,81m/sec^2), h = Höhe

Tabelle 1

Zeitlicher Ablauf der Versuche

Z E I T	TRAUMATISIERTE TIERE	KONTROLLTIERE
4 00	Narkose	Narkose
4 10 = PT	Praetraumatische Messungen (EKG, EEG, Atmung, Puls, Temp.)	-.-.-.-.
4 15 bis 4 25	Traumaverabreichung im Abstand von 5 Minuten	-.-.-.-.
4 30 = T1	1. Messung	1. Messung
4 55 = T2	2. Messung	2. Messung
5 10 = T3	3. Messung	3. Messung
5 15	Erneute Narkose	Erneute Narkose
5 20 = T4	4. Messung	4. Messung
5 25	Kardiale Punktion Blutgasanalyse Blutige Druckmessung	Kardiale Punktion Blutgasanalyse Blutige Druckmessung
5 30	Dekapitation	Dekapitation
anschließend	Gehirnaufarbeitung und Tonometrie	

Biochemische Bestimmungen

Folgende Enzyme wurden in üblicher Weise mit den Testkombinationen der Firma BOEHRINGER GmbH, Mannheim, bestimmt (aufgeführt in H.U. BERGMEYER. - Methoden der Enzymatischen Analyse):
Cholinesterase (CHE), die Transaminasen L-Alanin:2-oxoglutarat-aminotransferase (GPT), L-Aspartat:2-oxoglutarat-aminotransferase (GOT), Creatin-Kinase (CK), Aldolase (Ald), Malat-Dehydrogenase (MDH), Lactat-Dehydrogenase (LDH) und deren Isoenzym 1, die α-HBDH.

Blutgasanalyse

Die Blutgasanalysenwerte PO_2, PCO_2 und ph wurden teilweise mit dem Gerät nach "ASTRUP" und teilweise mit dem "GAS-CHECK" der Firma "AVL" durchgeführt.
Die Sättigung SO_2 wurde mit dem Oxymeter der Firma "AMERICAN-OPTICAL-COMPANY" bestimmt.
Die Standardbikarbonatwerte wurden dem Nomogramm nach "HEISLER-SCHORER" (1970) entnommen.

Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels des t-Tests nach "STUDENT". Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5%, entsprechend $p \leq 0{,}05$ für die Signifikanzschranke zugrunde gelegt.

III. Ergebnisse

A) Klinische Beurteilung der Versuchstiere

1. Kreislauf:

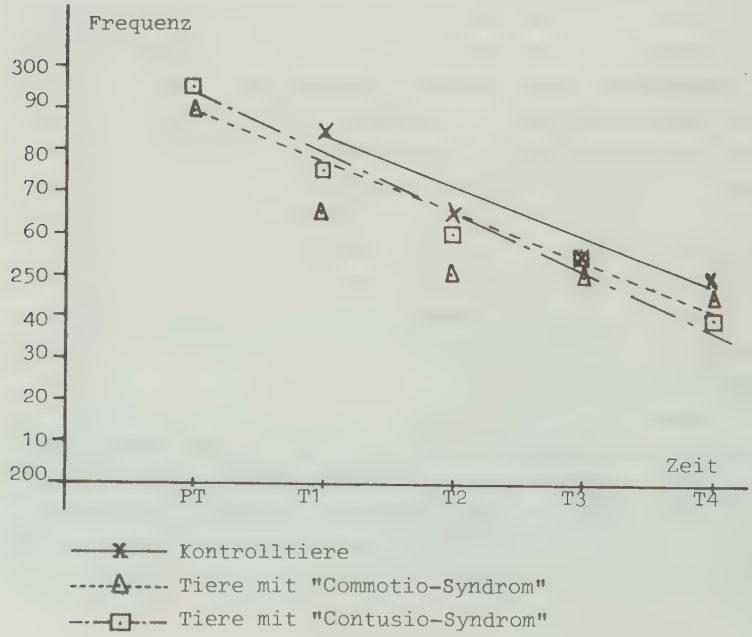
Die statistische Auswertung der Herzfrequenzen der Kontrolltiere und der traumatisierten Tiere ergibt weder im Vergleich zwischen Kontrolltieren mit leicht traumatisierten Tieren noch zwischen Kontrolltieren und schwer traumatisierten Tieren eine statistische Signifikanz. Vergleicht man die absoluten Herzfrequenzen zu den Zeitpunkten der aufeinanderfolgenden Messungen, so kann man eine direkte Proportionalität zwischen dem Zeitpunkt der Messung und der Höhe der Herzfrequenz feststellen. So liegen die höchsten Frequenzen bei den praetraumatischen Messungen, die sich unmittelbar an die eingetretene Narkose anschließen. Von diesem Zeitpunkt bis zur letzten Messung fallen die Frequenzen um durchschnittlich 45 Schläge ab (das entspricht etwa 15% der Ausgangsfrequenz) und pendeln sich auf Werte zwischen 240 und 250 Schlägen pro Minute ein, was wahrscheinlich noch eine bestimmte Streßsituation widerspiegelt. (Normalwert 130-190 Schläge pro Minute. STRUCK, 1970) Hierbei unterscheiden sich die Kontrolltiere von den traumatisierten Tieren nicht. Die anfangs stark erhöht gefundenen Werte bei allen Versuchsgruppen dürften somit durch einen gesteigerten Sympathikustonus bedingt sein, der durch die Manipulationen an den Tieren während der Verabreichung der Narkose zu erklären ist. Mit zunehmender Liegezeit beruhigen sich die Tiere dann, was zu einer stetigen Abnahme der Herzfrequenz führt. (Abbildung 2)

Die direkt im linken Ventrikel gemessenen Blutdruckwerte ergeben folgende Ergebnisse. Der systolische Druck zeigt bei den traumatisierten Tieren keine signifikanten Änderungen gegenüber den Kontrolltieren, während der diastolische Druck bei den leicht traumatisierten Tieren im Mittel stark abfällt. Dieser Abfall erreicht im Vergleich der

Tabelle 2 Mittelwerte der Herzfrequenzen während der 5 Messungen

Zeitpunkt der Messung	Durchschnittliche Herzfrequenzen (Werte auf 5 gerundet./ Schläge/min.)		
	KONTROLLTIERE	COMMOTIO	CONTUSIO
Praetr. (PT)	-.-.-.-.	290	295
T1	285	265	275
T2	265	250	260
T3	255	250	255
T4	250	245	240

Abbildung 2: Abhängigkeit der Pulsfrequenz vom Zeitpunkt der Messung



Tabellen 3a - c

Durchschnittliche Blutdruckwerte (mm Hg)

PARAMETER	KONTROLLTIERE	COMMOTIO	n	p
$P_{systolisch}$	83,41 ± 20,02	77,61 ± 13,81	53	s.n.s.
$P_{diastolisch}$	23,41 ± 11,89	16,00 ± 15,03	53	s.n.s.
$^{*}P_{mittel}$	49,38 ± 16,40	39,00 ± 12,12	48	< 0,02

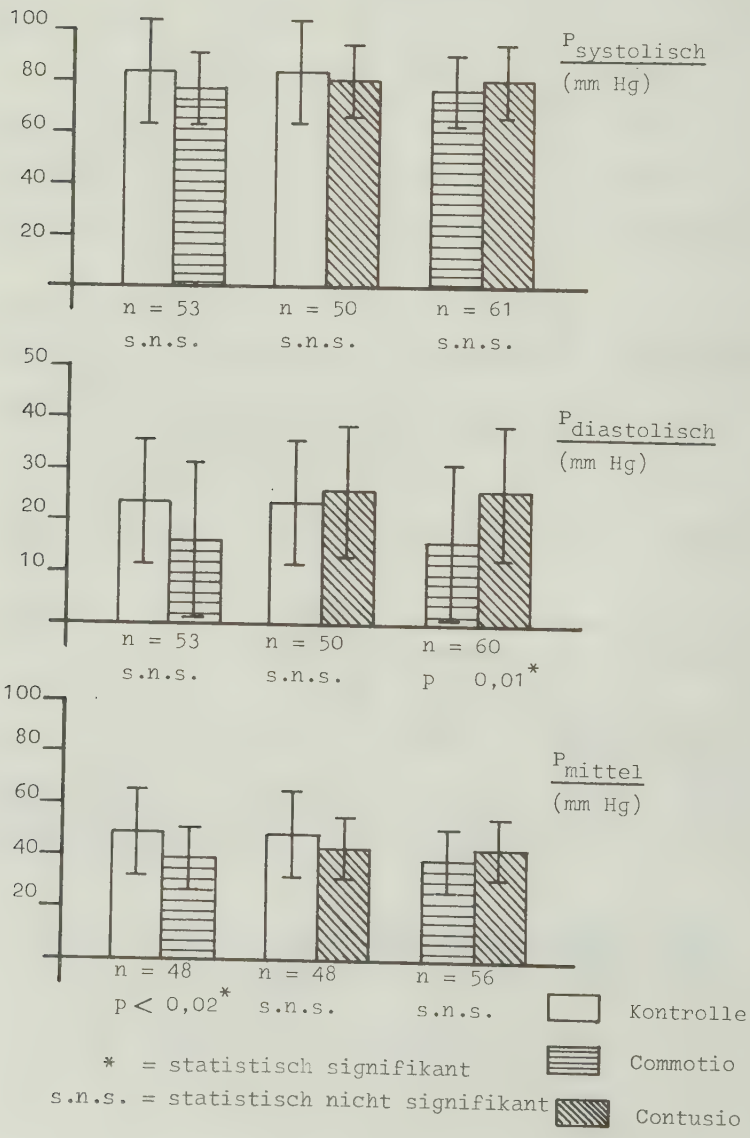
PARAMETER	KONTROLLTIERE	CONTUSIO	n	p
$P_{systolisch}$	83,41 ± 20,02	80,17 ± 14,59	50	s.n.s.
$P_{diastolisch}$	23,41 ± 11,89	26,00 ± 12,48	50	s.n.s.
P_{mittel}	49,38 ± 16,40	43,28 ± 11,88	48	s.n.s.

PARAMETER	COMMOTIO	CONTUSIO	n	p
$P_{systolisch}$	77,61 ± 13,81	80,17 ± 14,59	61	s.n.s.
$^{*}P_{diastolisch}$	16,00 ± 14,99	26,00 ± 12,48	60	< 0,01
P_{mittel}	39,00 ± 12,12	43,28 ± 11,88	56	s.n.s.

* = statistisch signifikant

s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 3:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 3a - c

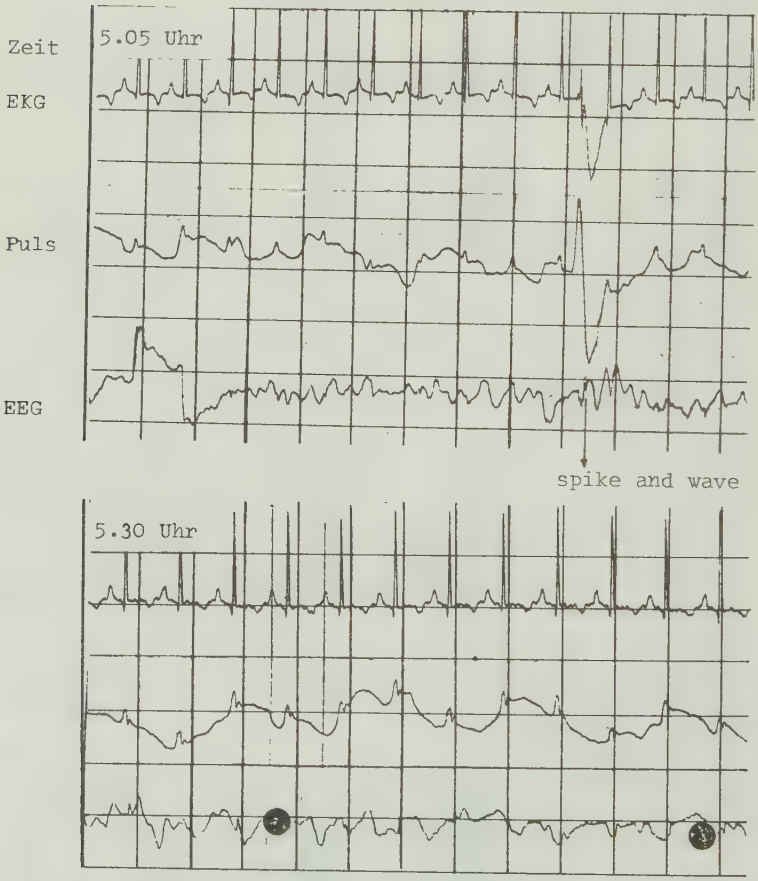


schwer traumatisierten Tiere mit den leicht traumatisierten sogar statistische Signifikanz.
Die signifikante Erniedrigung des diastolischen Druckes bei den Tieren mit "Commotio-Syndrom" führt zu einer ebenso deutlichen Abweichung des Mitteldruckes. Der Mitteldruck ist bei den leicht geschädigten Tieren gegenüber den Kontrolltieren signifikant erniedrigt. Eine tabellarische Übersicht über die Herzfrequenzen und Blutdruckwerte geben die Tabelle 2 und die Tabellen 3a - c.

2. EEG:
Als hauptsächliche Ergebnisse bei der Beurteilung der EEG-Kurven kann man folgendes herausstellen: Die Kontrolltiere zeigen bei den ersten Messungen einen α-Rhythmus von 10-13/s. Gegen Ende der Versuchszeit wird dieser Rhythmus zunehmend von Wellen größerer Amplitude und etwas langsamerer Frequenz abgelöst, die dem ϑ und δ-Typ zugeordnet werden können. (Versuchstiere Nr. 48,49)
Die Tiere der Commotio-Gruppe weisen bei den praetraumatischen Messungen, die ja als früheste Messungen überhaupt durchgeführt wurden und bei denen der Einfluß der Narkose noch kaum wirksam sein dürfte, ein uneinheitliches Bild höherfrequenter Wellen auf, (β-Rhythmus) das teilweise von langsamen Wellen mit großer Amplitude überlagert wird. Nach Trauma verschwinden mit fortschreitender Zeit die höherfrequenten Wellen fast vollständig und es dominieren die langsamen Wellen großer Amplitude. (Versuchstiere Nr. 38,39)
Die schwerer traumatisierten Tiere zeigen ein ähnliches Bild. Bei ihnen herrscht jedoch größtenteils der nach Trauma auftretende höherfrequente Rhythmus mit kleinen Amplituden bis zum Ende unserer Messungen vor. Den kurz nach Trauma auftretenden EEG-Rhythmus könnte man teilweise als α-Rhythmus mit verringerter Amplitude interpretieren. (Versuchstier Nr. 42)
Vereinzelt findet man bei Tieren aller Versuchsgruppen sogenannte "spikes and waves", die während krampfartigen

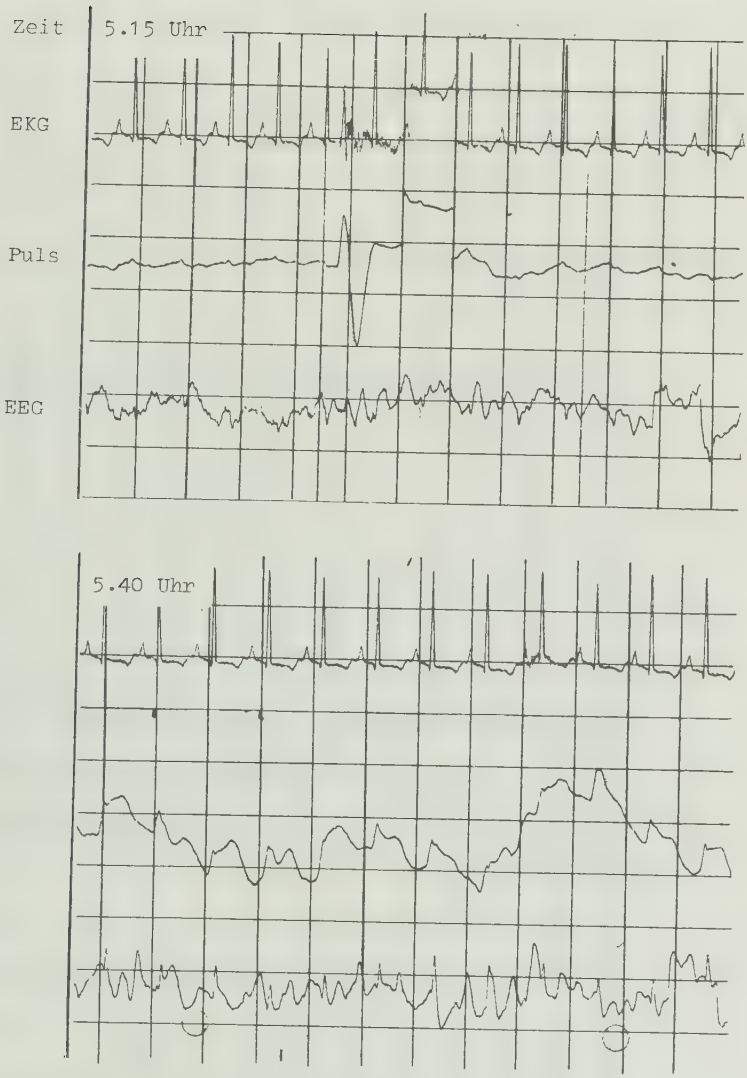
Abbildungen der elektrischen Aufzeichnungen von EKG, Puls und EEG zu verschiedenen Zeitpunkten

Kontrolltier: Nr. 48



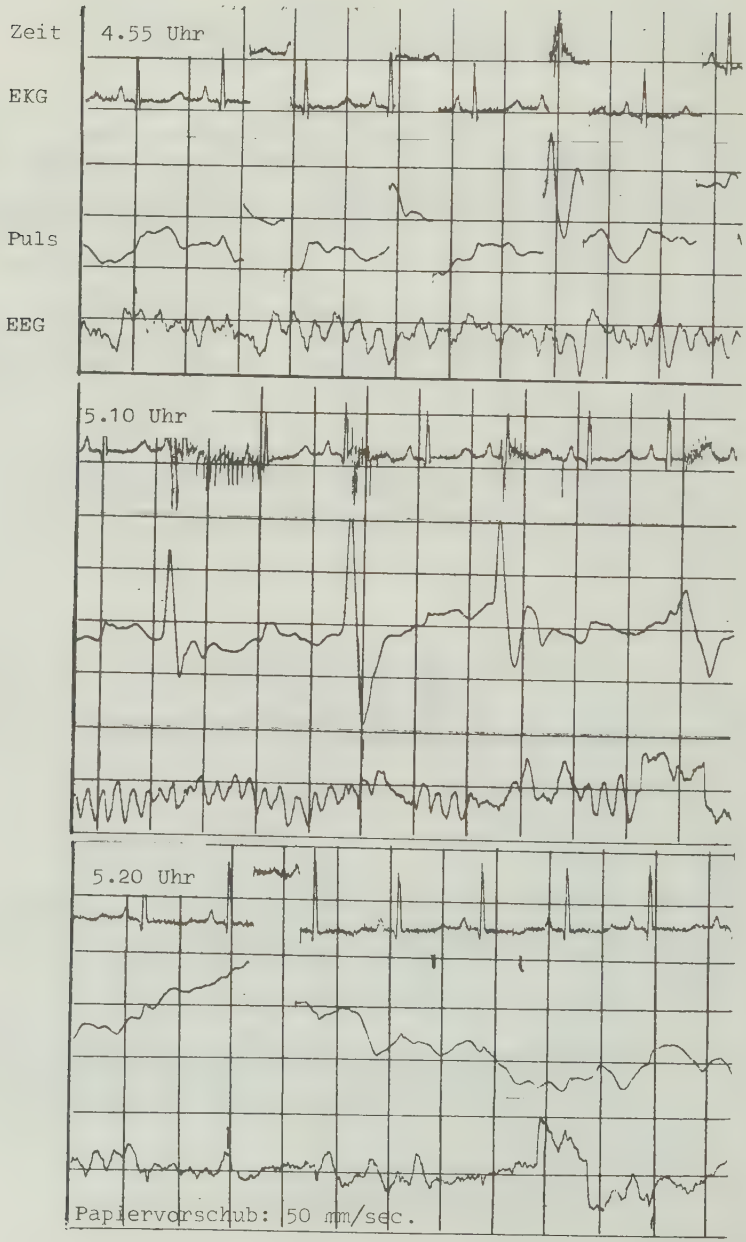
Papiervorschub: 50mm/sec.

Kontrolltier: Nr. 49

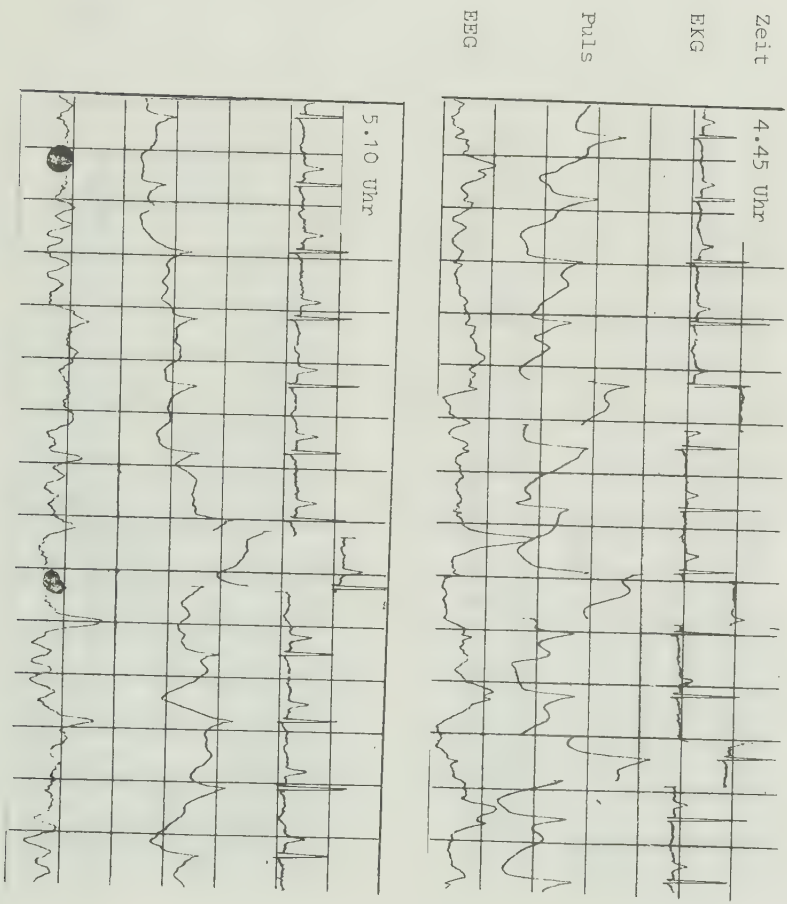


Papiervorschub: 50 mm/sec.

COMMOTIO: (Versuchstier: Nr. 38)

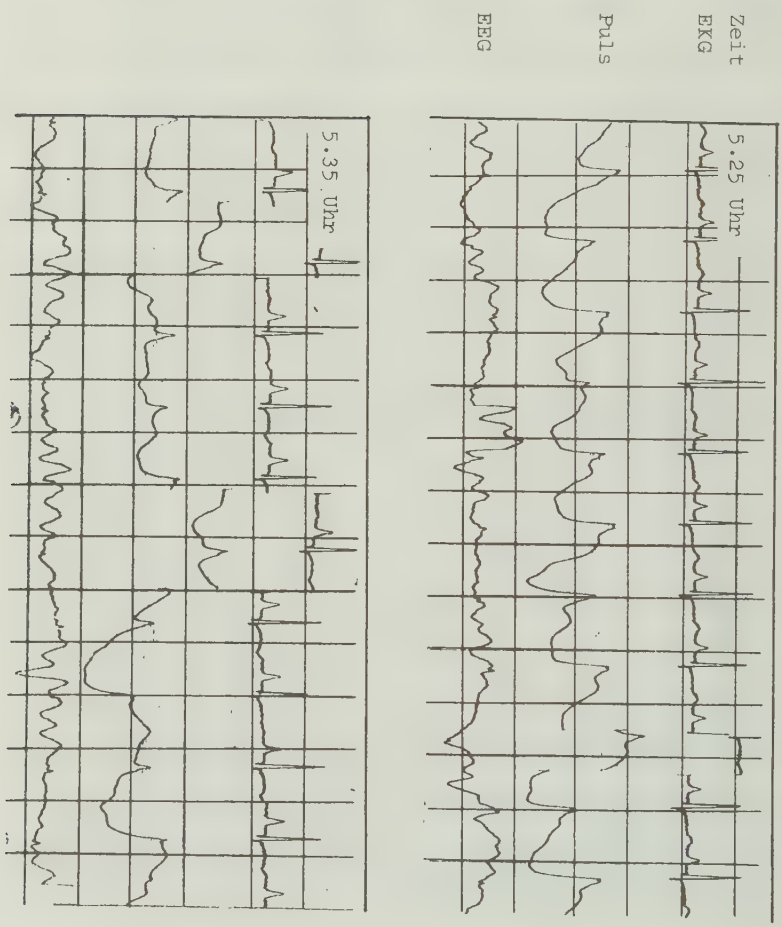


COMMOTIO: (Versuchstier: Nr. 39)



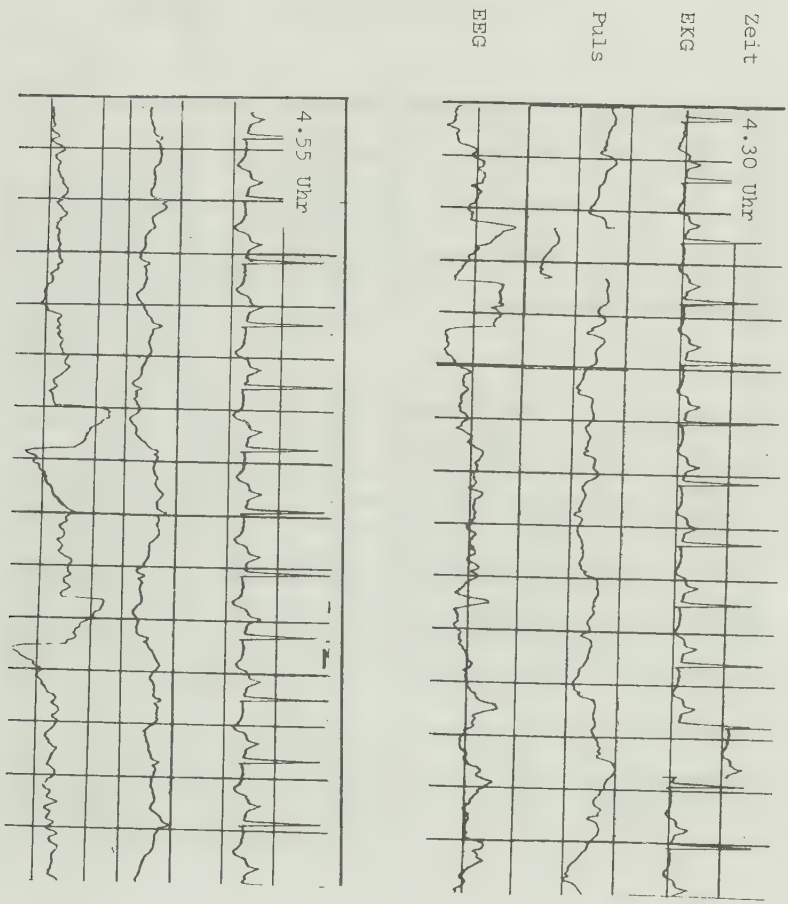
Papiervorschub: 50 mm/sec.

COMMOTIO: (Versuchstier: Nr. 39, Fortsetzung)



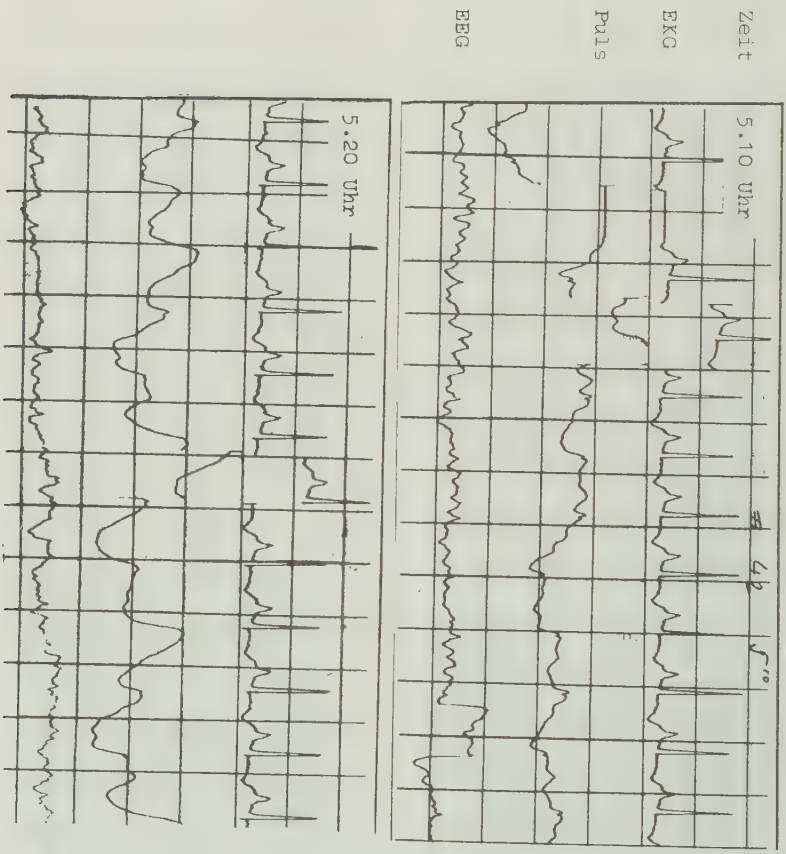
Papiervorschub: 50 mm/sec.

CONTUSIO: (Versuchstier: Nr. 42)



Papiervorschub: 50 mm/sec.

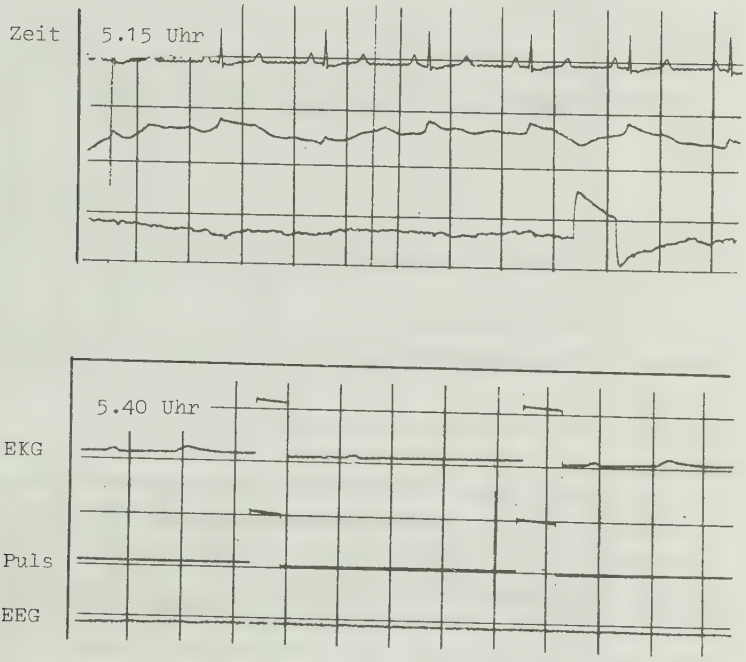
CONTUSIO: (Versuchstier: Nr. 42, Fortsetzung)



Papiervorschub: 50 mm/sec.

Versuch mit letalem Ausgang

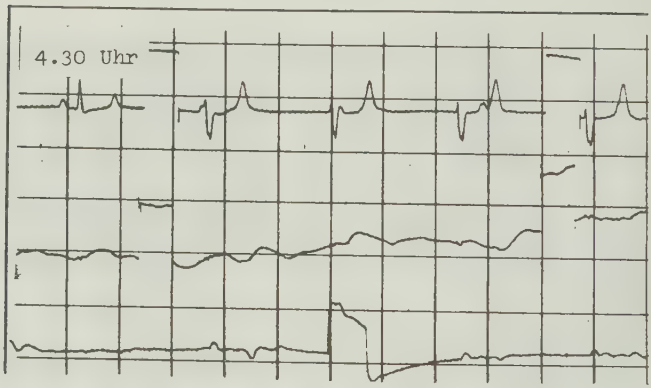
COMMOTIO: (Versuchstier: Nr. 109)

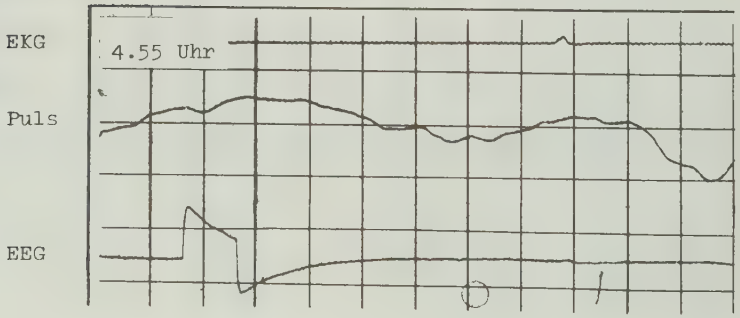


Papiervorschub: 50 mm/sec.

Versuch mit letalem Ausgang

CONTUSIO: (Versuchstier: Nr. 110)





Papiervorschub: 50 mm/sec.

Zuckungen auftreten, was auch an den beiden anderen elektrischen Aufzeichnungen (EKG und Puls) zum Ausdruck kommt. (Versuchstier Nr. 48) Bei Versuchstieren mit letal endendem Trauma weist das EEG eine zunehmende Amplitudenverkleinerung mit allmählich immer seltener werdenden sehr langsamen Wellen auf, die schließlich zur Nullinie entarten. Oftmals ist zum Zeitpunkt unserer Messungen schon eine komplette EEG-Nullinie vorhanden, während das Herz noch Aktionen zeigt. (Versuchstiere Nr. 109,110)

3. Atmung:

Die Atmung wird wie der Kreislauf zentral, hauptsächlich von Zentren der Medulla oblongata aus gesteuert. Erfahrungsgemäß ist der Atmungsautomatismus empfindlicher als die Kreislaufregulation. Dies zeigt sich auch in unseren Versuchen, da hochsignifikante Veränderungen der Atemfrequenzen lediglich zwischen Kontrolltieren und traumatisierten Tieren zu finden sind, während der Vergleich zwischen Tieren mit leichtem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma keine signifikanten Unterschiede erkennen läßt.
Die verabreichten Traumen wirken kurzzeitig als Atemstimulus. Danach wird die Atmung im weiteren Verlauf des Versuches teilweise unregelmäßig mit langen Pausen, auch uncharakteristisch und pendelt sich dann bis zur letzten Messung, sowohl bei den schwergeschädigten, als auch bei den leichtgeschädigten Tieren auf rund 35 Atemzüge/min. ein. Die Kontrolltiere liegen mit rund 45/min. um durchschnittlich 10 Atemzüge höher. Ein größerer Sprung im Abfall der Atemfrequenz besteht bei allen Tieren zwischen der dritten und vierten Messung, was wohl auf die vor der vierten Messung erneut verabreichte Narkose zurückzuführen ist. Wir beobachten auch einige Tiere mit Atemstillstand und Schnappatmung. Bei diesen Tieren fällt jedoch auch die Herzfrequenz progressiv ab und sie überleben die vorgegebene Versuchszeit von 1 Stunde nicht, was nach den vorher gemachten Ausführungen wohl auf eine schwere Schädigung des Stammhirns, infolge stark erhöhten intrakraniel-

len Druckes, zurückzuführen ist.
Eine zahlenmäßige Zusammenstellung der Atemfrequenzen geben die Tabellen 4a - c.

4. Körpertemperatur: (rektale Messungen)
Der Vergleich der Körpertemperaturen zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten erbringt eine statistisch signifikante Temperaturenerniedrigung der traumatisierten Tiere gegenüber den Kontrolltieren.
Die leicht traumatisierten Tiere unterscheiden sich von den schwergeschädigten Tieren statistisch gesehen nicht. Bei der letzten Messung (nach Ablauf von 1 Stunde) liegt die Temperatur der traumatisierten Tiere um durchschnittlich 0,5 Grad C. tiefer als bei den Kontrolltieren. Nur diejenigen Tiere, die das verabreichte Trauma nicht überleben, fallen mit ihrer Körpertemperatur unter 30 Grad C.
Eine zahlenmäßige Übersicht über die Körpertemperatur zeigen die Tabellen 5a - c.

5. Blutgasanalyse:
Die Ergebnisse, die wir aus den Bestimmungen der Blutgasanalysen gewinnen, weisen darauf hin, daß sich der Säure-Basen-Haushalt bei den traumatisierten Tieren in kompensiertem Zustand befindet. So liegen die SO_2-, pO_2-, pCO_2- und pH-Werte der traumatisierten Tiere im Normbereich der Kontrollwerte. Keiner dieser Parameter weist bei den geschädigten Tieren eine statistisch gesicherte Abweichung gegenüber den Kontrolltieren auf. Die Umrechnung der pO_2-Ergebnisse auf 38 Grad C., läßt die in der Hypothermie relativ höheren Werte nicht mehr erkennen. Der einzige Parameter, der eine deutliche Änderung bei den traumatisierten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe zeigt, ist das Standardbikarbonat. Dieses läßt bei beiden Versuchsgruppen, die einem Trauma von unterschiedlicher Stärke unterworfen waren, eine Erniedrigung feststellen, welche im Vergleich zwischen Kontrolltieren und Tieren mit Contusio-Syndrom statistisch gesichert ist. Aus den Blut-

Tabellen 4a - c Gegenüberstellung der Atemfrequenzen (Atemzüge/min.)

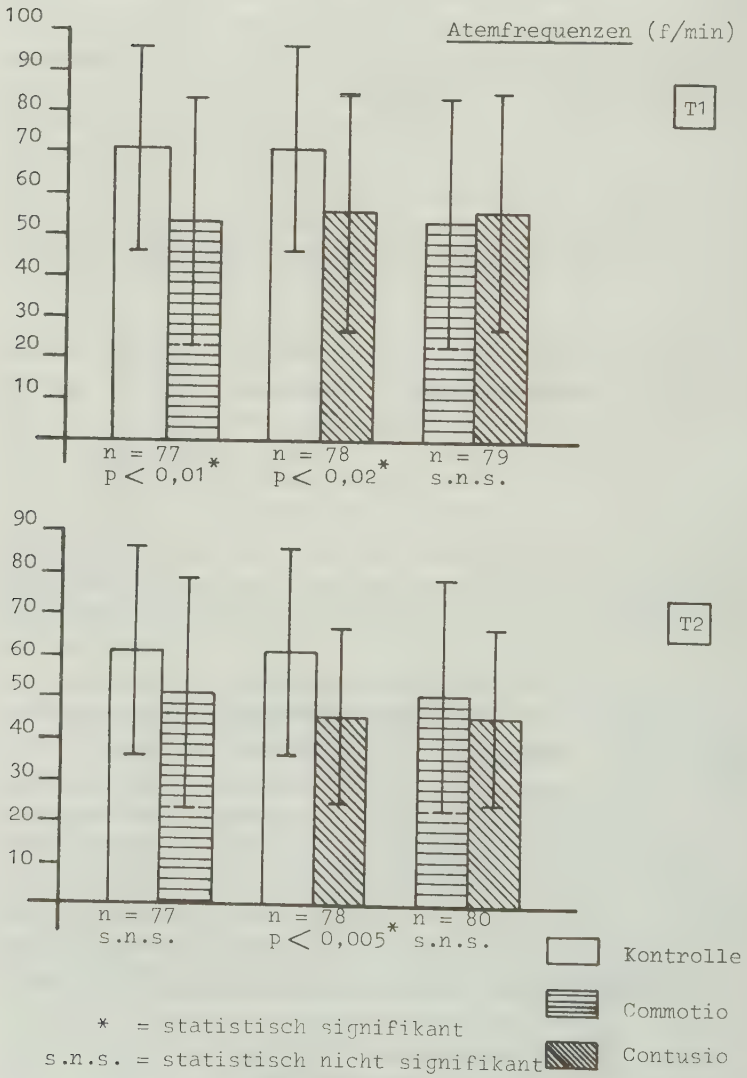
ZEIT	KONTROLLTIERE	COMMOTIO	n	p
* T1	70,51 ± 25,07	53,53 ± 30,40	77	< 0,01
T2	61,51 ± 24,57	50,57 ± 28,25	77	s.n.s.
* T3	56,92 ± 21,09	47,10 ± 22,12	76	< 0,05
* T4	46,43 ± 19,04	32,90 ± 19,48	77	< 0,005

ZEIT	KONTROLLTIERE	CONTUSIO	n	p
* T1	70,51 ± 25,07	55,68 ± 28,85	78	< 0,02
* T2	61,89 ± 24,35	45,48 ± 21,30	78	< 0,005
* T3	56,95 ± 21,11	42,66 ± 23,04	77	< 0,005
* T4	46,43 ± 19,04	34,66 ± 15,80	76	< 0,005

ZEIT	COMMOTIO	CONTUSIO	n	p
T1	53,53 ± 30,40	55,66 ± 28,82	79	s.n.s.
T2	50,10 ± 29,38	45,56 ± 21,56	80	s.n.s.
T3	47,10 ± 22,12	42,54 ± 23,23	79	s.n.s.
T4	33,10 ± 19,42	36,05 ± 16,80	81	s.n.s.

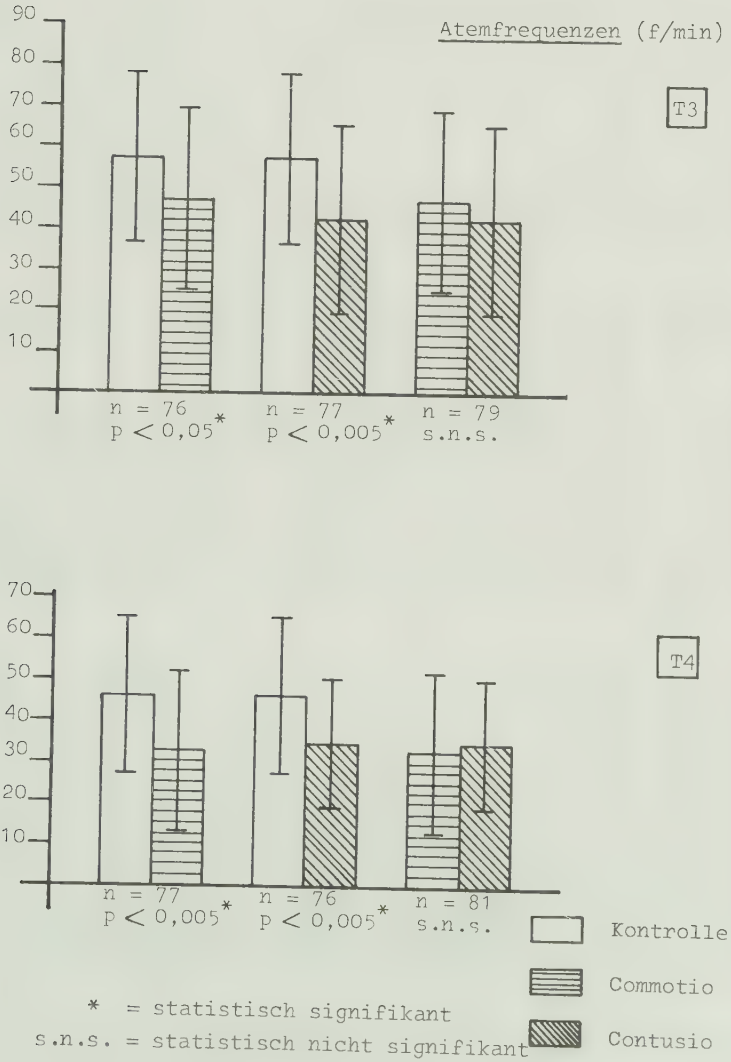
* = statistisch signifikant
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 4a:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 4a - c



* = statistisch signifikant
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 4b:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 4a - c



Tabellen 5a - c

Durchschnittstemperaturen (Grad Celsius)

ZEIT	KONTROLLTIERE	COMMOTIO	n	p
* T1	35,998 ± 1,228	35,320 ± 1,218	78	<0,02
* T2	35,311 ± 1,551	34,171 ± 1,272	76	<0,001
* T3	34,456 ± 1,202	33,615 ± 1,425	76	<0,01
* T4	34,272 ± 1,257	33,400 ± 1,406	75	<0,01

ZEIT	KONTROLLTIERE	CONTUSIO	n	p
* T1	35,998 ± 1,190	35,260 ± 1,448	80	<0,01
* T2	35,311 ± 1,388	34,224 ± 1,519	78	<0,05
* T3	34,456 ± 1,475	33,871 ± 1,428	78	<0,05
T4	34,272 ± 1,257	33,800 ± 1,199	74	s.n.s.

ZEIT	COMMOTIO	CONTUSIO	n	p
T1	35,320 ± 1,235	35,260 ± 1,451	80	s.n.s.
T2	34,171 ± 1,272	34,224 ± 1,519	80	s.n.s.
T3	33,615 ± 1,426	33,895 ± 1,385	78	s.n.s.
T4	33,152 ± 2,234	33,800 ± 1,198	80	s.n.s.

* = statistisch signifikant

s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 5a:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 5a - c

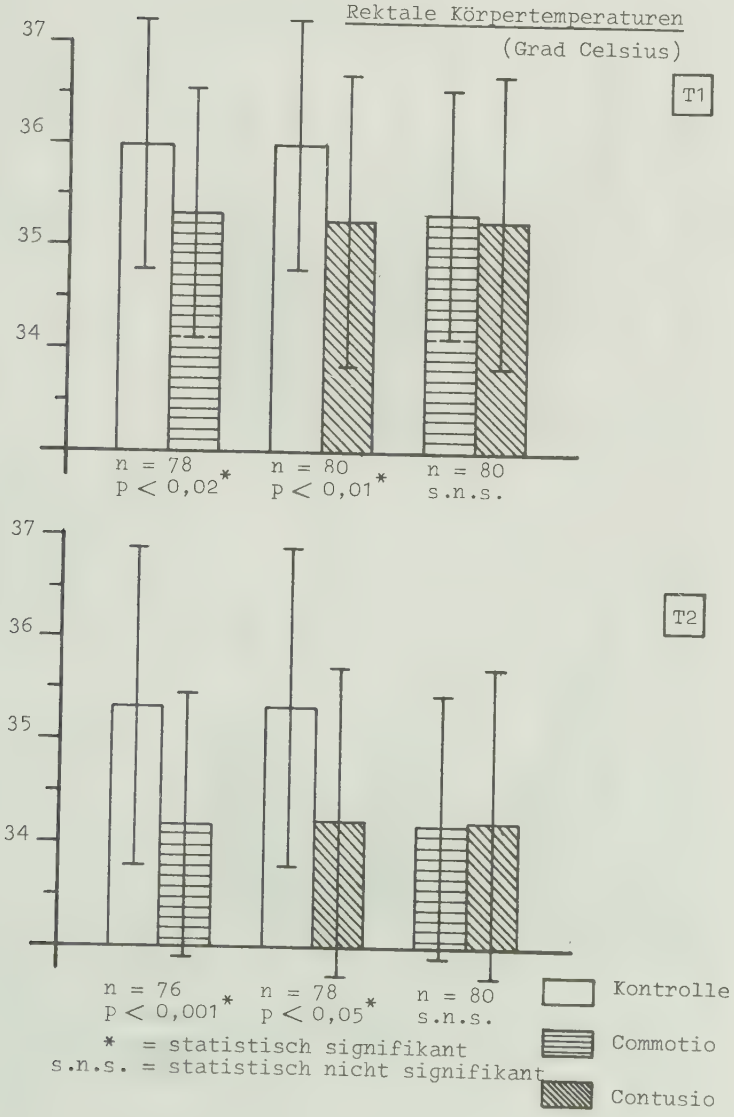
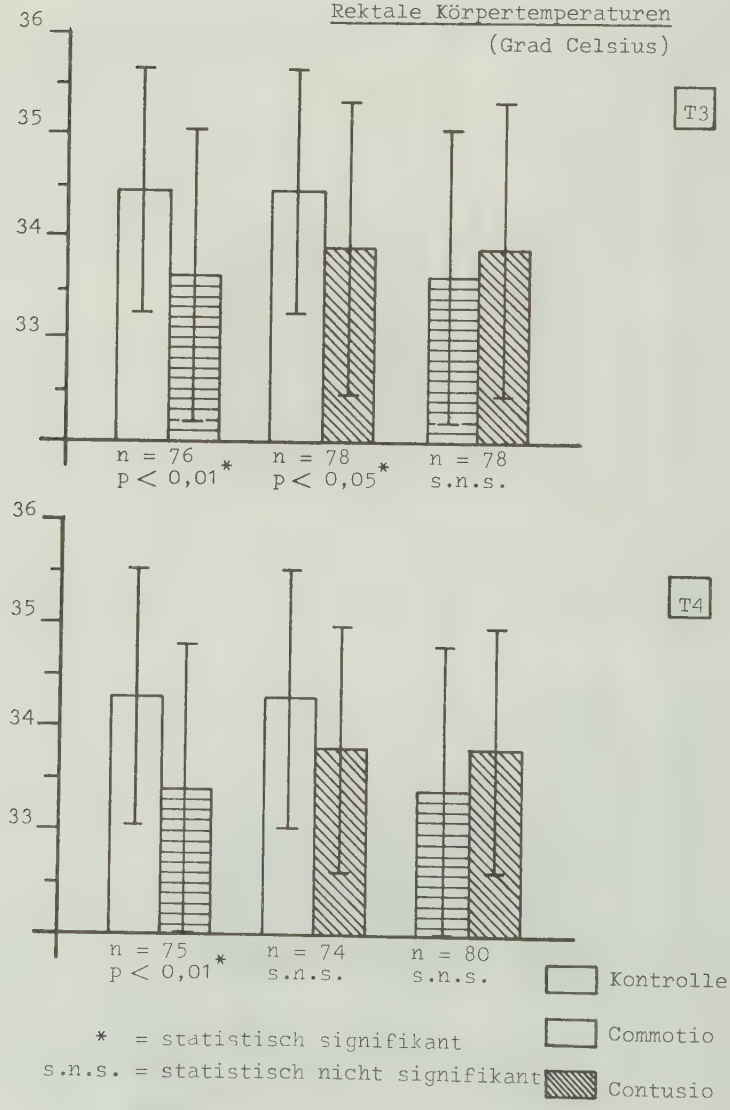


Abbildung 5b:
Gráphische Darstellungen zu den Tabellen 5a - c



Tabellen 6a - c Blutgasanalyse

PARAMETER	KONTROLLTIERE	COMMOTIO	n	p
SO_2 (%)	85,11 ± 13,84	84,98 ± 13,97	60	s.n.s.
pO_2 (mm Hg)	53,95 ± 17,21	55,13 ± 21,74	61	s.n.s.
pCO_2 (mm Hg)	43,15 ± 4,79	46,14 ± 10,15	62	s.n.s.
pH (mm Hg)	7,345 ± 0,042	7,338 ± 0,049	62	s.n.s.
Stand. Bic. (mEq/l)	23,019 ± 1,603	21,388 ± 3,426	31	s.n.s.

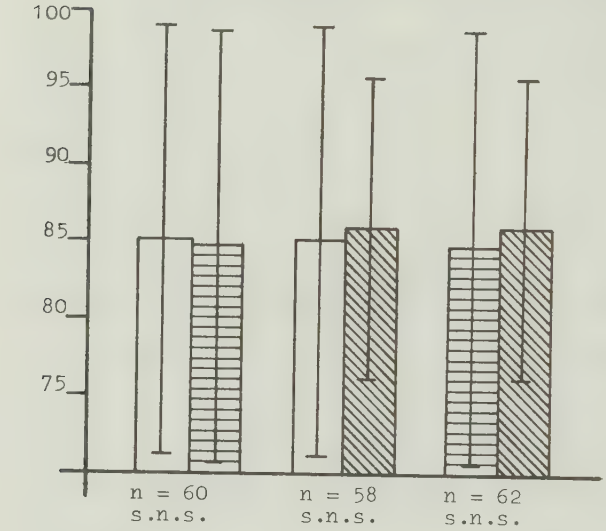
PARAMETER	KONTROLLTIERE	CONTUSIO	n	p
SO_2 (%)	85,11 ± 13,84	85,96 ± 9,77	58	s.n.s.
pO_2 (mm Hg)	53,95 ± 17,21	55,19 ± 16,15	60	s.n.s.
pCO_2 (mm Hg)	43,15 ± 4,79	43,75 ± 6,59	61	s.n.s.
pH (mm Hg)	7,345 ± 0,042	7,334 ± 0,066	61	s.n.s.
Stand. Bic. (mEq/l) *	23,019 ± 1,603	21,206 ± 3,065	30	<0,05 *

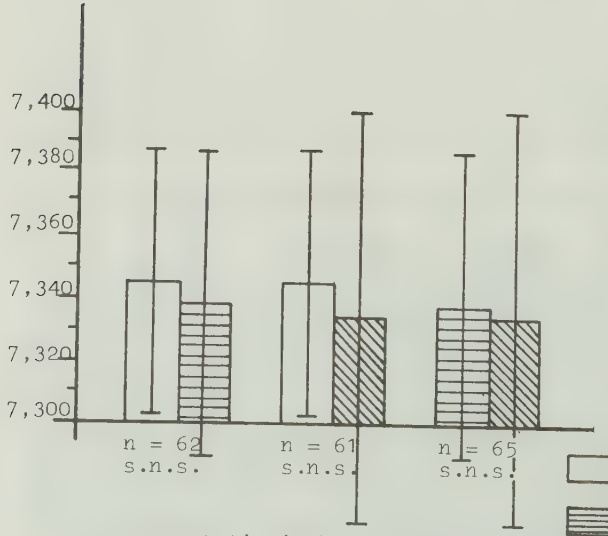
PARAMETER	COMMOTIO	CONTUSIO	n	p
SO_2 (%)	84,98 ± 13,97	85,96 ± 9,77	62	s.n.s.
pO_2 (mm Hg)	55,13 ± 21,74	55,19 ± 16,15	65	s.n.s.
pCO_2 (mm Hg)	46,14 ± 10,15	43,75 ± 6,59	65	s.n.s.
pH (mm Hg)	7,338 ± 0,049	7,334 ± 0,066	65	s.n.s.
Stand. Bic. (mEq/l)	21,388 ± 3,426	21,206 ± 3,065	31	s.n.s.

* = statistisch signifikant

s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 6a:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 6a - c

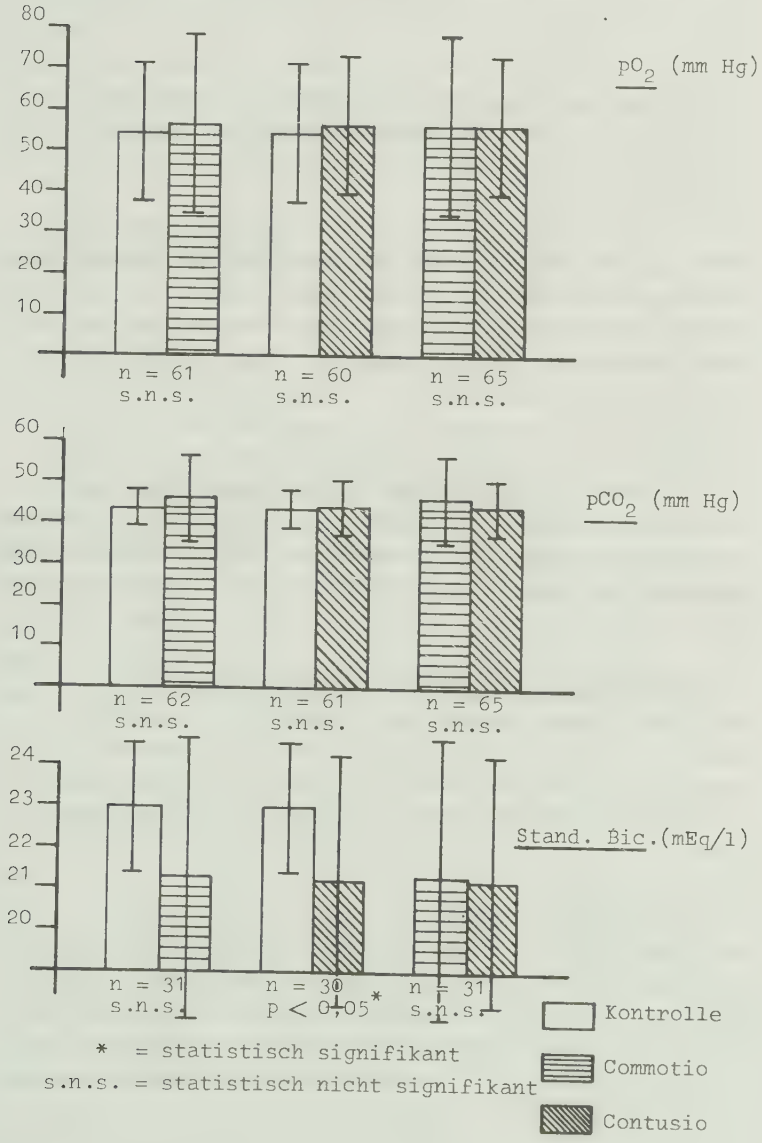




Kontrolle
Commotio
Contusio

s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 6b:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 6a - c



* = statistisch signifikant
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

gasanalysen wird so ersichtlich, daß die geschädigten Tiere nicht hypoxisch sind und daß sie sich auch nicht in einem Schockzustand befinden. Die zahlenmäßige Gegenüberstellung der Blutgaswerte zeigen die Tabellen 6a - c.

B) Veränderungen von Enzymaktivitäten im Serum nach Schädel-Hirn-Traumen verschiedener Schweregrade

1. Cholinesterase (CHE):
Die Cholinesterase zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der leicht geschädigten Tiere. Die Werte zwischen den Kontrolltieren und den schwer geschädigten Tieren weisen dagegen keine statistisch signifikanten Änderungen auf.

2. L-Alanin:2-oxoglutarat-aminotransferase (GPT):
Uncharakteristisch scheint sich die S-GPT zu verhalten, die in unserer vorgegebenen, kurzen Versuchszeit von 1 Stunde eine Erniedrigung bei den traumatisierten Tieren gegenüber den Kontrolltieren ergiebt, wobei diese Erniedrigung bei den leichter geschädigten Tieren statistische Signifikanz erreicht.

3. L-Aspartat:2-oxoglutarat-aminotransferase (GOT):
Die S-GOT, deren höchste Aktivitäten im Myokard und im Hirngewebe lokalisiert sind, (SCHMIDT und SCHMIDT, 1960) zeigt in unseren Versuchen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontrolltieren und traumatisierten Tieren.

4. Creatin-Kinase (CK):
Die Creatin-Kinase weist bei den leicht geschädigten Tieren eine signifikante Erhöhung gegenüber den Kontrolltieren auf. Die schwer geschädigten Tiere zeigen gegenüber den Kontrolltieren eigenartigerweise keine statistisch signifikante Änderung. Ein ausgesprochen muskuläres Trauma kann

demnach bei den schwerer geschädigten Tieren ausgeschlossen werden.

5. Aldolase (Ald):
Der Vergleich der Aldolaseaktivitäten im peripheren Blut zeigt einen hochsignifikanten Anstieg zwischen Kontrolltieren und schwer traumatisierten Tieren. Zwischen Kontrolltieren und Tieren mit leichtem Schädel-Hirn-Trauma besteht keine signifikante Veränderung.

6. Malat-Dehydrogenase (MDH):
Die Malat-Dehydrogenase verhält sich ähnlich wie die Aldolase. Es kommt im Vergleich mit den Kontrolltieren zu einer signifikanten Aktivitätserhöhung bei den schwer traumatisierten Tieren, während sich Kontrolltiere und leicht geschädigte Tiere statistisch gesehen nicht unterscheiden.

7. Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Isoenzym 1 (α-HBDH):
Eine Stunde nach erfolgtem Schädel-Hirn-Trauma ist im Enzymspektrum der LDH noch keine statistisch signifikante Änderung zwischen Kontrolltieren und traumatisierten Tieren zu beobachten.

Eine Gesamtübersicht der Enzymwerte zeigen die folgenden Tabellen 7a - c.

Tabelle 7a

Enzymveränderungen im Serum nach experimentellen Schädel-Hirn-Traumen an Meerschweinchen

PARAMETER	MAß-EINHEIT	KONTROLLTIERE	COMMOTIO	n	p
* Cholinesterase	mU/ml	844,73 ± 240,77	1029,83 ± 209,55	36	<0,02
* S-GPT	mU/ml	23,13 ± 5,64	19,14 ± 5,70	33	<0,05
S-GOT	mU/ml	61,99 ± 21,34	51,62 ± 13,99	31	s.n.s.
* CK	mU/ml	381,31 ± 119,81	481,82 ± 141,69	36	<0,05
Aldolase	mU/ml	8,86 ± 4,35	10,31 ± 4,49	46	s.n.s.
MDH	mU/ml	464,81 ± 144,91	512,68 ± 192,32	39	s.n.s.
LDH	mU/ml	354,00 ± 163,71	352,77 ± 186,29	35	s.n.s.
-HBDH	mU/ml	98,07 ± 57,81	96,27 ± 57,87	35	s.n.s.

* = statistisch signifikant

s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Tabelle 7b

Enzymveränderungen im Serum nach experimentellen Schädel-Hirn-Traumen an Meerschweinchen

PARAMETER	MAß-EINHEIT	KONTROLLTIERE	CONTUSIO	n	p
Cholinesterase	mU/ml	844,73 ± 240,77	950,38 ± 219,34	39	s.n.s.
S-GPT	mU/ml	23,13 ± 5,64	21,82 ± 8,20	38	s.n.s.
S-GOT	mU/ml	61,99 ± 21,34	62,83 ± 28,09	38	s.n.s.
CK	mU/ml	381,31 ± 119,81	362,44 ± 141,23	41	s.n.s.
* Aldolase	mU/ml	8,86 ± 4,35	11,99 ± 3,70	46	<0,02
* MDH	mU/ml	464,81 ± 144,91	583,85 ± 133,32	41	<0,01
LDH	mU/ml	354,00 ± 163,71	378,42 ± 235,02	39	s.n.s.
-HBDH	mU/ml	98,07 ± 57,81	110,25 ± 73,83	37	s.n.s.

* = statistisch signifikant

s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Tabelle 7c

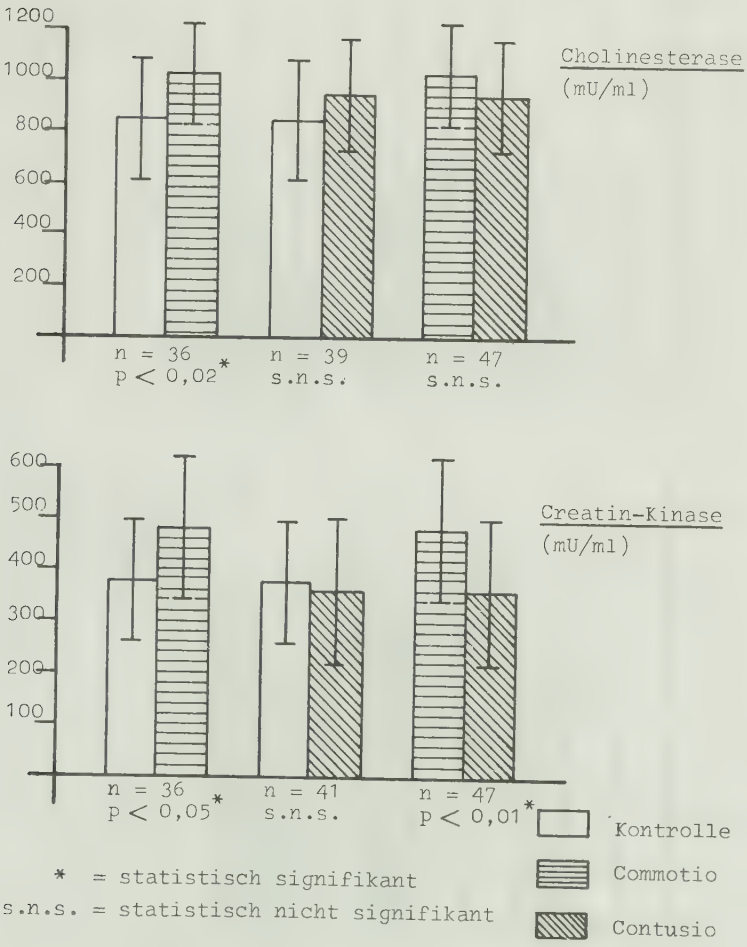
Enzymveränderungen im Serum nach experimentellen Schädel-Hirn-Traumen an Meerschweinchen

PARAMETER	MAß-EINHEIT	COMMOTIO	CONTUSIO	n	p
Cholinesterase	mU/ml	1029,83 ± 209,55	950,38 ± 219,34	47	s.n.s.
S-GPT	mU/ml	19,14 ± 5,70	21,82 ± 8,20	41	s.n.s.
S-GOT	mU/ml	51,62 ± 13,99	62,83 ± 28,09	41	s.n.s.
* CK	mU/ml	481,82 ± 141,69	362,41 ± 141,26	47	<0,01
Aldolase	mU/ml	10,31 ± 4,49	11,99 ± 3,70	54	s.n.s.
MDH	mU/ml	512,68 ± 192,32	583,85 ± 133,32	50	s.n.s.
LDH	mU/ml	352,77 ± 186,29	378,42 ± 235,02	46	s.n.s.
-HBDH	mU/ml	96,27 ± 57,87	110,25 ± 73,83	44	s.n.s.

* = statistisch signifikant

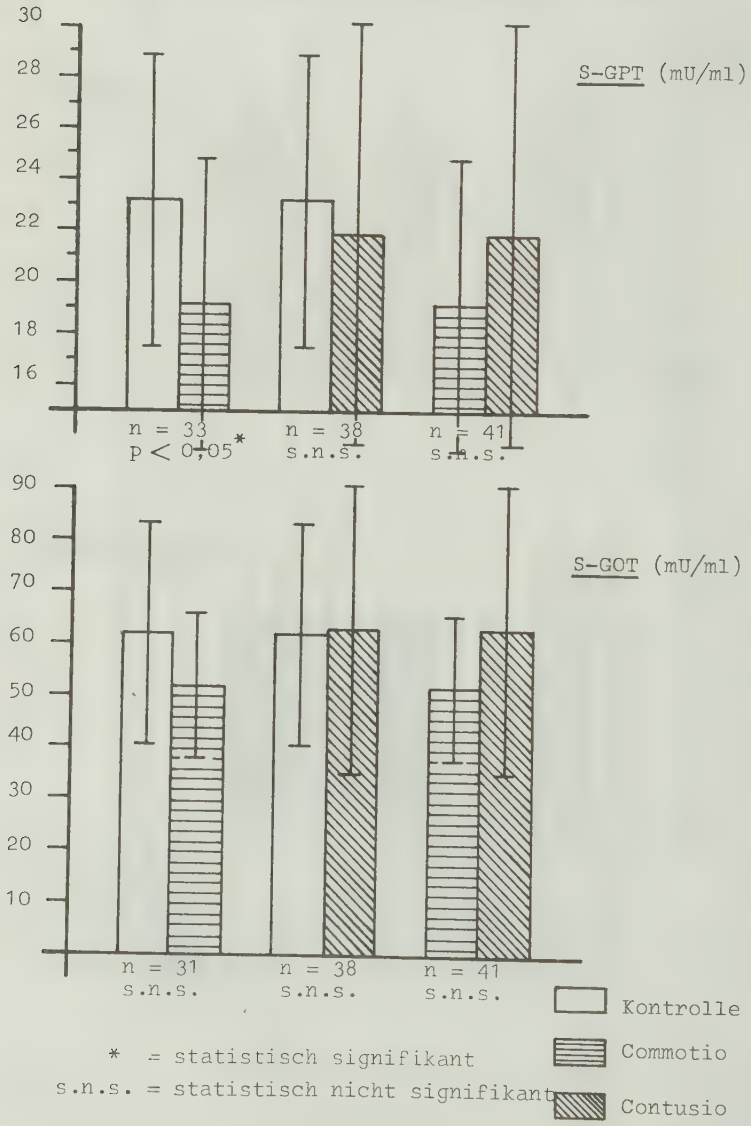
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 7a:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 7a - c



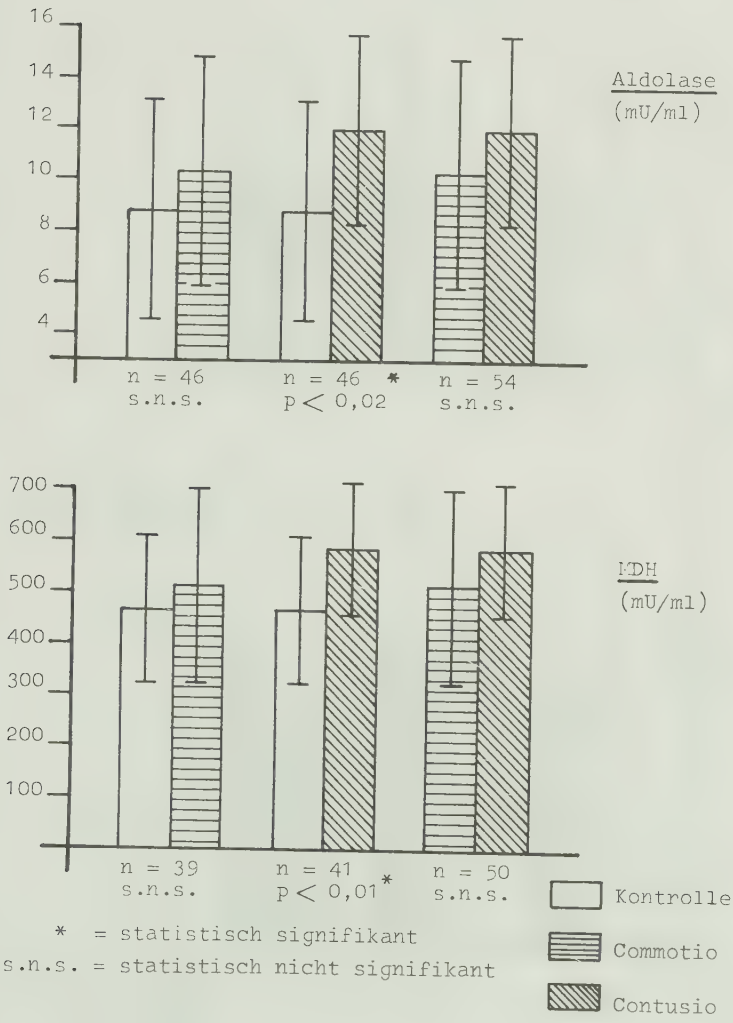
* = statistisch signifikant
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 7b:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 7a - c



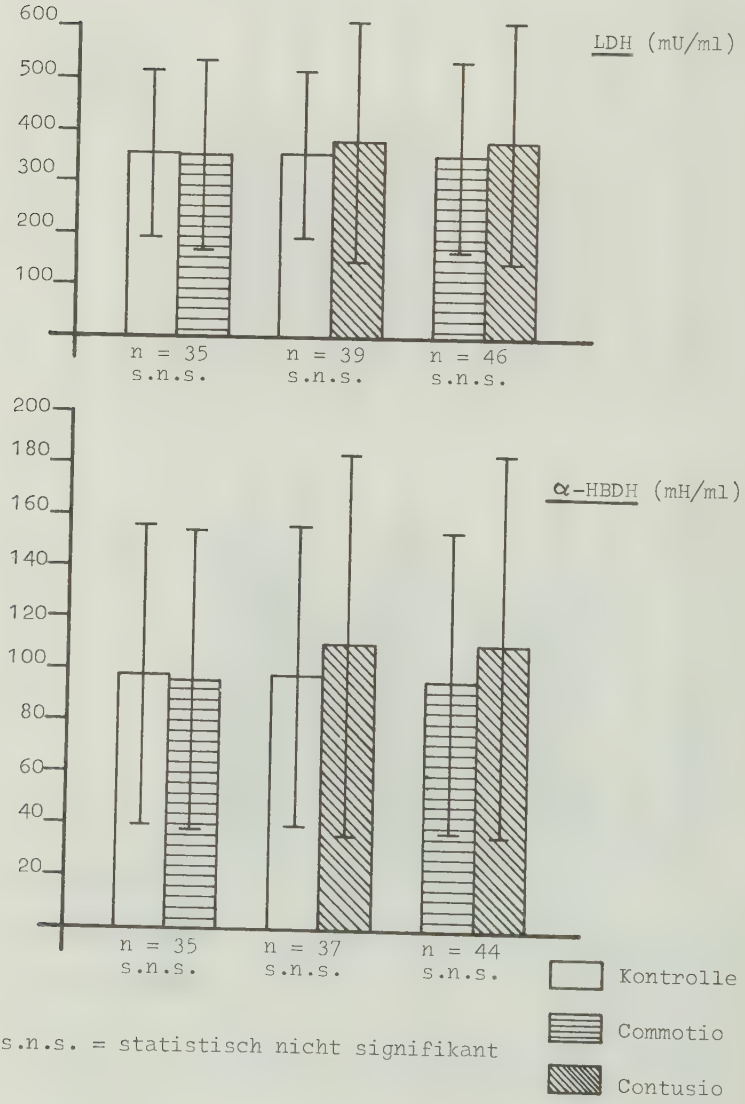
* = statistisch signifikant
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 7c:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 7a - c



* = statistisch signifikant
s.n.s. = statistisch nicht signifikant

Abbildung 7d:
Graphische Darstellungen zu den Tabellen 7a - c



s.n.s. = statistisch nicht signifikant

IV. Diskussion

In unseren durchgeführten Tierversuchen mit Meerschweinchen versuchen wir herauszufinden, in welchem Maße ein Schädel-Hirn-Trauma schon im initialen Stadium nach einer kurzen Versuchszeit von 1 Stunde mit peripheren Dysregulationen vergesellschaftet ist und inwieweit sich nach so kurzer Zeit signifikante Veränderungen des Enzymspektrums und von Stoffwechselmetaboliten im peripheren Blut nachweisen lassen. Dabei setzen wir voraus, daß die mit verschiedenen Energien traumatisierten Versuchstiere ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma vom Commotio- bzw. vom Contusio-Typ aufweisen, das weder von Schocksymptomen, noch vom Zustand der Hypoxie überlagert ist. Für diese Voraussetzungen sprechen folgende Beobachtungen, die wir aus der klinischen Beurteilung von Kreislauf, Atmung, EEG, rektaler Temperatur und den Ergebnissen von Blutgasanalysen machen können.

A) Klinische Beurteilung der Versuchstiere

1. Kreislauf:

Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß die Werte der Kreislaufparameter bei allen Tieren ziemlich einheitlich sind und keine statistisch signifikanten Abweichungen vorkommen. Diese Beobachtungen decken sich mit Ergebnissen von KLINGLER (1968), wonach eine einfache Commotio cerebri im Tierexperiment eine nur wenige Minuten dauernde Erhöhung des Blutdruckes mit anschließender Wiedererreichung des Ausgangswertes bewirkt. Das gewöhnliche Schädel-Hirn-Trauma mit Commotio cerebri hat also keine Auswirkung auf den Kreislauf, die durch Messung von Blutdruck oder Puls erfaßt werden könnte. Erst bei beträchtlichen Steigerungen des intrakraniellen Drucks durch raumfordernde Prozesse, wie z.B. ein sich entwickelndes Hirnödem oder ein intrakranielles Hämatom, kommt es zu Veränderungen von Kreislaufparametern. Sie bestehen in einer Erweiterung der Blutdruckamplitude, meist durch Erhöhung des systolischen,

oft auch durch eine Erniedrigung des diastolischen Druckes und in einer reflektorischen Bradykardie. Diese Reaktionen sind aber fakultativ und treten erst durch die genannten Sekundärereignisse auf. Bevor dieses Stadium erhöhten Hirndruckes erreicht ist, funktioniert erfahrungsgemäß die zentrale Regulation des Kreislaufs, auch wenn ein schweres Hirntrauma stattgefunden hat. Treten Zeichen eines Kreislaufversagens auf, ohne daß das geschilderte zerebrale Endstadium vorhanden ist, so muß die Ursache für das Kreislaufversagen außerhalb des Gehirns gesucht werden. (Blutungsschock, endokrine Störungen, infektiöser Kollaps).

Betrachtet man die Blutdruckwerte, so findet sich die schon von anderen Autoren (METZ, 1971, BROWN et al. 1972) beschriebene Vergrößerung der Pulsamplitude und das Absinken des Mitteldruckes. Diese Veränderungen sind am auffälligsten bei den Tieren mit Commotio-Syndrom. Die Ursache dafür, daß diese Kreislaufreaktion bei den schwer geschädigten Tieren nicht sehr auffällig in Erscheinung tritt, liegt wahrscheinlich darin, daß bei vielen Tieren neben der Contusio ein lokales oder generalisiertes zerebrales Ödem besteht. Dieses nach der Kontusion auftretende Hirnödem bewirkt einen Anstieg des intrakraniellen Druckes, welcher wiederum einen Anstieg des Blutdruckes zur Folge hat.

STOECKEL und HOYER (1971) berichten in einer Arbeit über "Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel nach schweren Hirntraumen" über einen enormen Anstieg des Blutdruckes bei Kontusionen, die gleichzeitig von einem Anstieg des intrakraniellen Druckes begleitet werden.

Aus dem Verhalten der Kreislaufparameter kann geschlossen werden, daß die verabreichten Traumen unterschiedlicher Energie zu isolierten Schädel-Hirn-Traumen verschiedener Schweregrade geführt haben, deren Auswirkungen man als Commotio- bzw. Contusio-Syndrom bezeichnen kann. Der Kreislauf als Gesamtes gesehen, scheint keinen größeren Störungen zu unterliegen.

2. EEG:
Die Interpretation der von uns gemachten EEG-Aufzeichnungen gestaltet sich insofern schwierig, als die verabreichte Narkose einen dämpfenden Einfluß auf die bioelektrische Aktivität des Gehirns hat (CASPERS, 1973) und die Aufzeichnungen oftmals von anderen elektrischen Potentialen, zum Teil aus der Umgebung, zum Teil auch von Muskelpotentialen der Tiere selbst überlagert werden. Unsere Beobachtungen decken sich größtenteils mit anderen detaillierteren Arbeiten über EEG-Veränderungen nach Schädel-Hirn-Verletzungen. (DOW et al. 1945, LETCHER et al. 1973) Letztere beschreiben bei schwerer schädeltraumatisierten Schimpansen das Auftreten von EEG-Kurven mit starker Verminderung der Amplituden oder mit langsamen Wellen großer Amplituden, welche bei unseren Ableitungen ebenfalls zu sehen sind. SCHERZER (1971) wertet eine generalisierte α-Rhythmusverlangsamung als Zeichen für ein Schädel-Hirn-Trauma leichtester Form.
Die kritische Beurteilung unserer EEG-Aufzeichnungen, läßt trotz der geschilderten Schwierigkeiten erkennen, daß die beiden Versuchsgruppen, welche ein Schädel-Hirn-Trauma erhalten haben, sich in ihrer bioelektrischen Gehirnaktivität von den Kontrolltieren unterscheiden. Die mit unterschiedlicher Energie traumatisierten Tiere lassen sich mit Hilfe der EEG-Kurven differenzieren.

3. Atmung:
Die primär zentrale Atemstörung wird bei der experimentellen Commotio am Tier häufig beobachtet. Sie besteht in einer vorübergehenden Depression und eventuell auch Unregelmäßigkeit der Atmung. Diese Phase ist in den meisten Fällen sehr kurz und normalisiert sich in der nächsten Viertelstunde. (KLINGLER, 1968)
Die von uns am häufigsten gefundenen Beobachtungen nach einem Schädel-Hirn-Trauma sind kurzzeitige Erhöhung der Atemfrequenz mit anschließend einsetzender Unregelmäßigkeit, die dann fast ausnahmslos in Bradypnoe, in Extrem-

fällen sogar in länger dauernde Apnoe übergeht.
Diese Änderungen werden auch von BROWN et al. (1972) und METZ (1971) nach Tierversuchen mit experimentellem Schädel-Hirn-Trauma beschrieben.
Die häufig auftretende Atemstörung ist durch die große Empfindlichkeit des im verlängerten Mark lokalisierten Atmungsautomatismus zu erklären. Ein erfolgtes Schädel-Hirn-Trauma wirkt in verschiedener Weise auf die Zellen der Atemregulation ein:

1) über neuronale Impulse auf direktem Wege
2) indirekt auf mechanische Weise über die Erhöhung des intrakraniellen Druckes bei sich gleichzeitig entwickelndem Hirnödem und
3) nach längerer Zeit auch auf chemischem Wege, wenn es durch metabolisch azidotische Stoffwechselvorgänge zur Störung der Homöostase kommt.

Das Schädel-Hirn-Trauma führt jedoch auch zu Auswirkungen auf periphere Zellen, welche dann wiederum die Atmung beeinflussen. So beschreibt HIGGINS (1971), daß sich ein Schädel-Hirn-Trauma gravierend auf die Zellen von Lunge und Niere auswirkt, wobei die Lungenzellen kurz nach Eintritt der Kopfverletzung ödematöse Veränderungen aufweisen, welche den Gasaustausch erheblich beeinträchtigen können. Eine umfassende Arbeit über den Ablauf von Lungenveränderungen im posttraumatischen Schock ist von HAIDER et al. (1974) veröffentlicht worden. Das Phänomen des sich entwickelnden Lungenödems erklärt wahrscheinlich auch die Ergebnisse von SEED et al. (1971). Er fand bei zerebral traumatisierten Hunden eine statistisch signifikante Zunahme des physiologischen und des anatomischen Totraumes. (siehe Tabelle 8)

Tabelle 8

Totraummessungen vor und nach Dezerebrierung an 15 Hunden (nach SEED et al. 1971)

	vor Trauma	nach Trauma
V_D Phys. (ml)	174,0 ± 29,9	198,4 ± 36,2
V_D / V_T (%)	49,9 ± 4,6	51,2 ± 5,8
V_D Anat. (ml)	153,5 ± 26,9	177,8 ± 30,4

V_D = Totraumvolumen
V_T = Totalkapazität

4. Temperatur:

Wichtige Aufschlüsse über die Auswirkungen eines Traumas beliebiger Art auf die Wärmeregulation des Organismus bringt eine experimentelle Arbeit mit Ratten von STONER (1970).

In unmittelbarem Anschluß auf ein verabreichtes Trauma folgt eine Phase verminderter Wärmeproduktion, welche als sogenannte "ebb" Phase bezeichnet wird. Diese kann entweder von einer Phase der Erholung mit anschließender Zunahme der Wärmeproduktion, der "flow" Phase gefolgt sein, oder die Temperatur sinkt bei schwereren Traumen kontinuierlich bis zum Tode hin ab. ("nekrobiotische" Phase) Bei Traumen mit tödlichem Ausgang stellt sich in STONERS Versuchen eine Endtemperatur ein, die nur wenige Grade unter der Umgebungstemperatur liegt, während es in nicht tödlich ausgehenden Fällen gewöhnlich zu einem

Absinken der Temperatur nicht unter 32 Grad Celsius kommt. Ein Schädel-Hirn-Trauma beeinflußt vermutlich als Störgröße den Regelkreis, der zur Aufrechterhaltung der normalen Temperatur des Körpers dient. Es kommt zu einer Erniedrigung des Sollwertes. Dadurch wird die kritische Temperatur, das ist die unterste Temperaturgrenze der thermoneutralen Zone bis zu der noch keine Kompensationsmechanismen zur Erhöhung der Temperatur einsetzen, gesenkt. Die verletzten Versuchstiere verhalten sich, als ob ihre Umgebungstemperatur beträchtlich wärmer sei, als sie in der Tat ist. Innerhalb der neuen erweiterten thermoneutralen Zone sinkt dann auch der Sauerstoffverbrauch der traumatisierten Tiere.
Bei einer Umgebungstemperatur von 20°C produziert ein Kontrolltier Wärme, entsprechend dieser Temperatur, während ein traumatisiertes Tier n i c h t m e h r Wärme produziert, als es bei einer Umgebungstemperatur von 30°C der Fall sein würde. (STONER, 1970) Die Wärmeproduktion ist also stark gedrosselt, wodurch ein ebenfalls eingeschränkter Sauerstoffverbrauch ermöglicht wird. Man könnte annehmen, daß diese Umstellung vielleicht durch eine Mangelversorgung der wärmeproduzierenden Organe mit Substrat oder Sauerstoff hervorgerufen wird. Untersuchungen der Stoffwechselmetaboliten zeigen jedoch, daß durch den nach einem Trauma stark erhöhten Sympathikustonus Depotglykogen mobilisiert wird und nachfolgend eine Hyperglykämie eintritt. Weiterhin kommt es zu einer Mobilisation der Fettspeicher.(HELLER,1973, STONER and MATTHEWS, 1967) Energiereiche Substrate sind also nach Trauma ausreichend vorhanden.
Als dominierender Faktor im Endstadium schwerster Verletzungen kommt es zwar zu einem Absinken der Sauerstoffversorgung, jedoch ist die ausreichende O_2-Versorgung zentraler Organe in dem dann meist eingetretenen Schockzustand immer noch gewährleistet. Die verminderte Wärmeproduktion in der sogenannten "ebb" Phase, im Anschluß an ein Trauma kann somit also nicht durch einen Mangel an Substrat oder

Sauerstoff erklärt werden. (STONER, 1970) Der Grund für die Veränderungen im Wärmehaushalt nach einem erfolgten Trauma, ist vielmehr in der Beeinflussung der zentralen Regelstelle zu suchen. Diese Regelstelle ist im Hypothalamus lokalisiert. (Mc. COOK et al. 1962, HAYWARD and BAKER, 1968) Die Wärmeabgabe aus dem Hypothalamus selbst erfolgt an das zirkulierende Blut. Die Durchblutung des Hypothalamus unterliegt nicht so vollständig der Autoregulation, wie das in anderen Hirnteilen der Fall ist und wird infolgedessen durch einen Abfall des Blutdruckes leichter verringert. (STONER, 1970) In den ersten Minuten nach einem Schädel-Hirn-Trauma kommt es zu einer zerebralen Vasodilatation, die wahrscheinlich unter dem Einfluß neurogener Impulse, welche vom Hirnstamm ausgehen können, zustande kommt. (SMITH et al. 1969) Es ist so durchaus möglich, daß eine hierdurch hervorgerufene, zeitweilige Minderdurchblutung des Hypothalamus zu einem Temperaturanstieg in diesem führt. Auf diese Weise könnte es in den Zellen durch die vermeintlich hoch registrierte Temperatur zu einem Rückkoppelungsmechanismus führen, über welchen dann eine Verringerung der Wärmeproduktion einsetzt.
Die Verhältnisse des Wärmehaushaltes nach einem Trauma sind also sehr komplex und konnten bisher noch nicht bis ins Detail aufgeklärt werden. Sie sind jedoch sicher nicht durch einen Mangel an Substrat oder Sauerstoff zu erklären, sondern leiten sich von Störungen in der zentralen Regelstelle des Wärmehaushaltes her.

5. Blutgasanalyse:
Für die Diskussion der Blutgaswerte sind mehrere bisher in der Literatur veröffentlichte Ergebnisse von besonderer Bedeutung.
Bei tierexperimentell erzeugten Schädel-Hirn-Verletzungen vom Grade einer Commotio cerebri, kommt es in den ersten Sekunden nach dem Trauma zu einem geringen Abfall der Hirndurchblutung, danach zu einem mäßigen Anstieg der

Durchblutung über die Norm und schließlich zu einem Einpendeln dieser Größe in den physiologischen Bereich. In dieser etwa 10 Minuten dauernden Phase, ist der zerebrale Sauerstoffverbrauch a n g e s t i e g e n. Gleichartige Untersuchungen im Zusammenhang mit einer Contusio cerebri ergeben dagegen zerebral eine lokal fortschreitende Hypoxie, eine verminderte kortikale Durchblutung und ein Absinken des ph-Wertes im Hirngewebe. Je stärker die Verletzung ist, um so geringer ist der zerebrale Sauerstoffverbrauch. (STOECKEL und HOYER, 1971) Mit der Verminderung des zerebralen Sauerstoffverbrauches ist eine deutliche Steigerung der zerebralen Glukoseaufnahme und eine absolute und relative Erhöhung der Laktatabgabe aus dem Gehirn verbunden. (siehe Tabelle 9) Daraus resultiert deutlich, daß in dem substantiell geschädigten Hirngewebe anaerobe Stoffwechselprozesse ablaufen.

Tabelle 9
Gegenüberstellung von Hirndurchblutung und Hirnstoffwechselgrößen zwischen 10 Patienten mit frischen Hirnkontusionen und 15 gesunden Probanden

Parameter	frische Hirnkontusion	gesunder Proband
Hirndurchblutung (ml/100g min)	46,50 ± 16,60	52,90 ± 4,90
zerebraler Sauerstoffverbrauch (ml/100g min)	2,87 ± 1,32	3,54 ± 0,42
zerebrale Glucoseaufnahme (mg/100g min)	9,10 ± 5,74	4,97 ± 0,75
zerebrale Laktatabgabe (mg/100g min)	1,14 ± 0,66	0,36 ± 0,22

(nach STOECKEL und HOYER, 1971)

Die Umstellungen der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels nach einer substantiellen Hirnläsion müssen auch zu Änderungen der Blutgaswerte führen. So kommt es in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas zu einem Absinken des pCO_2 sowohl im venösen Blut der Jugularvene als auch im arteriellen Bereich. Je gravierender das Trauma ist, desto niedriger sind die venös und arteriell gefundenen pCO_2-Werte. Dabei ist die Abnahme des pCO_2 von einer Verminderung des Bikarbonates begleitet. Im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens kann der pCO_2 jedoch auch ansteigen. Dies dürfte auf die früher diskutierten sekundären Lungenveränderungen, welche ein schweres Schädel-Hirn-Trauma hervorruft, zurückzuführen sein.
(HIGGINS, 1971, SEITZ et al. 1972, METZEL und ZIMMERMANN, 1971)
Die pO_2-Werte zeigen ein genau gegenteiliges Verhalten. So ist bei Patienten, deren Verletzungen letal enden, der jugulare, venöse pO_2 verhältnismäßig hoch und erreicht oftmals Werte, die über den Normalwerten liegen. Dabei kommt es zu einer diffusen, reaktiven Hyperämie im Gehirn; es werden traumatisierte Gebiete durchblutet, die dem arterialisierten Blut kaum mehr Sauerstoff entnehmen. Dieses Verhalten wird als sogenannte "luxury perfusion" bezeichnet. Zerebrale, venöse Hypoxämie ist am größten bei schwerverletzten Patienten, die überleben.
Die arteriell gefundenen Blutgaswerte sind ebenfalls in Korrelation mit der Schwere des Traumas zu setzen. So ist in der Patientengruppe, die das Trauma nicht überlebt, eine arterielle Hypocapnie und Hypoxämie am ausgeprägtesten und weniger augenscheinlich in der Gruppe, die das Schädel-Hirn-Trauma ohne Folgen übersteht. Eine weitere auffällige Veränderung im Säure-Basen-Haushalt stellt eine respiratorische Alkalose mit Hypocapnie und erhöhtem pH dar. (ZUPPING, 1970, ROSSANDA et al. 1972)

Eine Übersicht über die von ZUPPING gefundenen Ergebnisse zeigen die folgenden Tabellen.

Tabelle 10

Säure- Basen-, und Blutgaswerte in venösem und arteriellem Blut von Patienten mit traumatischen Hirnschädigungen

Bestimmung im / Parameter	Jugularvenenblut		arteriellen Blut	
	Kontroll-gruppe	Sch-H-Tr.	Kontroll-gruppe	Sch-H-Tr.
ph	7,360 ± 0,005	7,410 ± 0,006 *	7,409 ± 0,003	7,465 ± 0,003 *
pCO_2 (mm Hg)	48,4 ± 0,7	38,3 ± 0,7 *	40,0 ± 0,6	32,2 ± 0,5 *
HCO_3^- (mEq/l)	26,2 ± 0,5	23,3 ± 0,3 *	24,5 ± 0,3	22,6 ± 0,3 *
St.HCO_3^- (mEq/l)	24,3 ± 0,4	23,8 ± 0,2	24,3 ± 0,3	24,5 ± 0,2
pO_2 (mm Hg)	43,0 ± 1,0	39,2 ± 0,8 *	101,7 ± 1,9	87,6 ± 1,3 *
Laktat (mEq/l)	1,52 ± 0,09	2,44 ± 0,35 **	1,99 ± 0,13	2,05 ± 0,25
Pyruvat (mEq/l)	0,086 ± 0,007	0,117 ± 0,014 **	0,122 ± 0,012	0,107 ± 0,012
Laktat / Pyruvat	18,1 ± 1,8	20,0 ± 1,8	17,6 ± 1,8	18,5 ± 1,5

** $p<0,05$

* $p<0,01$

(nach ZUPPING, 1970)

Tabelle 11

Parameter	überlebende Patienten		verstorbene Patienten
	ohne Spätsch.	mit Spätsch.	
pCO_2 (mm Hg) Jugularvene	41,4 ± 1,1	37,9 ± 1,0	36,1 ± 0,9
pO_2 (mm Hg) Jugularvene	35,5 ± 1,0	38,2 ± 1,6	43,0 ± 1,2
pCO_2 (mm Hg) arteriell	34,6 ± 0,7	31,9 ± 0,9	30,6 ± 0,8
pO_2 (mm Hg) arteriell	90,0 ± 2,2	85,2 ± 1,9	86,1 ± 2,0

(nach ZUPPING, 1970)

Die dargelegten Ergebnisse zeigen deutlich, welche Auswirkungen Schädel-Hirn-Traumen verschiedener Schweregrade auf die Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel haben. Ein Schädel-Hirn-Trauma geringen Ausmaßes, wie es z.B. die Commotio cerebri darstellt, steigert die Hirndurchblutung und den normalen Hirnstoffwechsel. Bei einem Schädel-Hirn-Trauma, das mit substantiellen Defekten einhergeht, kommt es dagegen zu Störungen der Autoregulation und es dominieren anaerobe Stoffwechselabläufe.
Die von uns im Initialstadium des Schädel-Hirn-Traumas bestimmten Blutgaswerte weisen die von obigen Autoren zitierten Veränderungen noch nicht sehr deutlich auf. Wir finden lediglich eine statistisch signifikante Bikarbonaterniedrigung bei den schwer traumatisierten Tieren.
Der Säure-Basen-Haushalt befindet sich in kompensiertem Zustand. Die im Normbereich liegenden pH-Werte bei gleichzeitigem Bikarbonatabfall deuten jedoch auf anaerob ablaufende Stoffwechselprozesse hin. Der normalerweise bei

metabolischer Azidose primär einsetzende, respiratorische Kompensationsvorgang kann nicht wirksam werden, da die Atmungsregulation nach Schädel-Hirn-Traumen erfahrungsgemäß gestört ist.

Aus den dargestellten klinischen Befunden kann geschlossen werden, daß die von uns gestellte Voraussetzung, es handele sich um Versuchsgruppen mit isolierten Schädel-Hirn-Traumen verschiedener Schweregrade (Typ Commotio- und Contusio-Syndrom), die weder von Schocksymptomen noch von Hypoxie begleitet sind, vollständig erfüllt ist. Die nunmehr diskutierten Enzymveränderungen sind somit als unmittelbare Folge des verabreichten Schädel-Hirn-Traumas anzusehen.

B) Änderungen von Enzymaktivitäten nach Schädel-Hirn-Trauma

1. Enzyme in der Diagnostik von Zellschädigungen

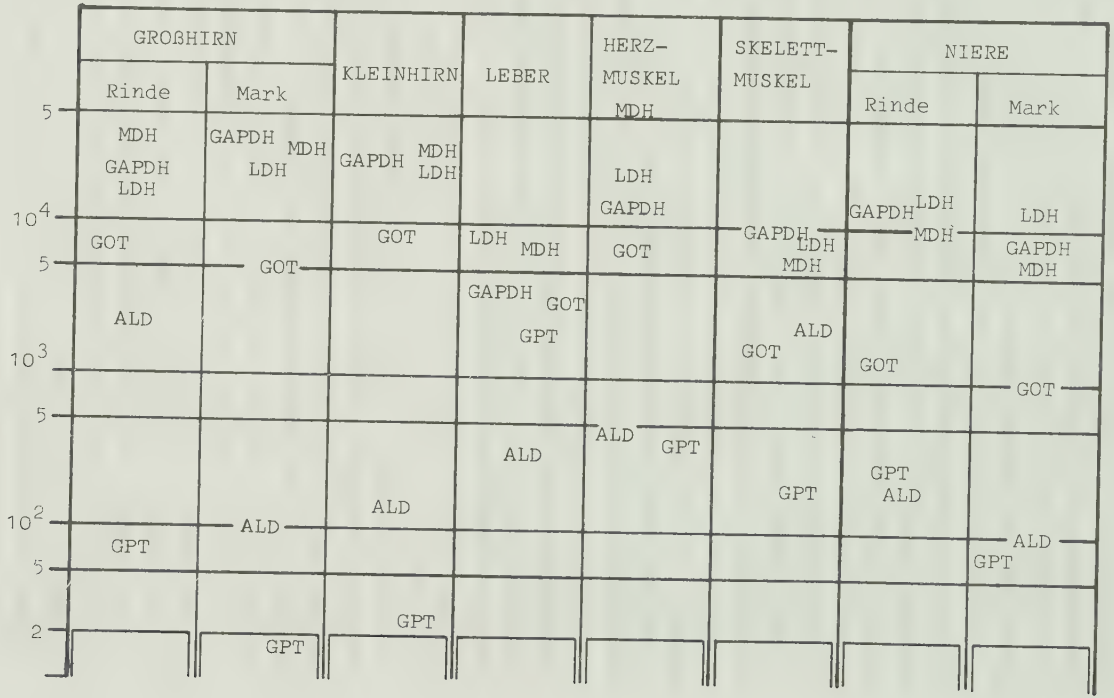
Die Ära der Enzymdiagnostik bei Zellschädigungen begann 1943 mit der Feststellung von WARBURG, daß unter pathologischen Umständen nicht nur Enzyme sekretorischer Drüsen vermehrt in Körperflüssigkeiten auftreten, sondern auch Enzyme, die zur Grundausstattung aller Zellen des Organismus gehören. Man kann sie als Enzyme der Hauptketten des Stoffwechsels den für einzelne Gewebe mehr oder minder spezifischen Enzymen gegenüberstellen.
Es zeigte sich, daß das vermehrte Auftreten von Hauptketten-Enzymen im Serum ein recht allgemeines Symptom einer Zellschädigung ist, ja daß sogar stärkere Stoffwechselbelastungen einzelner Gewebe, wie schwere Muskelarbeit, zu einem Enzym-Anstieg führen können. (SCHMIDT et al. 1960)
Um über veränderte Enzymaktivitäten im Serum zu diskutieren, sollte man zunächst einmal herausstellen, welche Faktoren für eine Erhöhung der Plasmaenzymaktivitäten überhaupt in Frage kommen.
Für eine hohe Enzymaktivität im Plasma kommen grundsätzlich eine gesteigerte Synthese, eine Änderung in der Membranpermeabilität, Zellnekrose, Störungen im Sekretabfluss und Störungen der Elimination in Betracht. Die Höhe des aktuellen Enzymspiegels im Serum hängt bei Zellschädigungen einerseits vom Enzymreichtum und der Anzahl der geschädigten Zellen, andererseits von der Schwere und Ablaufgeschwindigkeit der Schädigung ab. (AMANN, 1965)
Generell kann gesagt werden, daß je höher die Serumkonzentration eines Enzyms ist, um so drastischer müssen auch die Umstände sein, welche die Konzentrationserhöhung bewirken und um so brauchbarer wird die durchgeführte Enzymbestimmung für diagnostische Rückschlüsse sein. (TAYLOR, 1969)
Der klinische, diagnostische Nutzen der Untersuchung einzelner Enzyme, z.B. der Aldolase oder der Glutamat-Oxal-

azetat-Transaminase ist somit, sowohl zur Frage der Art wie des Ortes der Schädigung, gering.
Zur Verbesserung der praktischen Nutzung der enzymatischen Veränderungen im Serum wird die Erarbeitung bestimmter Kriterien notwendig, die eine Zuordnung eines Enzymanstiegs im Serum zur Schädigung eines bestimmten Organs ermöglichen. Es bieten sich 3 grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten an:
1. Die Bestimmung organspezifischer Enzyme.
2. Die Ausnutzung der organspezifischen Eigenschaften einzelner Hauptketten-Enzyme, z.B. ihrer verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld oder organspezifischer Substrat-Optima.
3. Die Analyse der unterschiedlichen Enzym-Muster im Serum bei Erkrankungen verschiedener Organe.
Die Voraussetzung zum Versuch einer Analyse der verschiedenen, im Serum auftretenden Enzym-Muster, ist die Kenntnis der Enzym-Muster der einzelnen Organe. Nach den Befunden von DELBRÜCK et al. (1959), welche charakteristische Enzym-Muster einzelner Gewebe bei Ratten demonstrierten, waren auch für die menschlichen Gewebe typische und differente Muster zu erwarten.
Eine Übersicht über die Enzym-Muster einzelner menschlicher Gewebe zeigt die Abbildung 8. Diese Enzymverteilungsmuster wurden 1960 von SCHMIDT et al. bestimmt.
Für die Untersuchungen an Leber und Muskulatur benutzten sie frische Operationspräparate und die Ergebnisse der übrigen Organe wurden an Hand von ausgewähltem Sektionsgut ermittelt. Obwohl im wesentlichen nur Enzyme der Hauptketten des intrazellulären Stoffwechsels untersucht wurden, zeigen sich ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Organen. Die Verschiedenheit dieser Enzym-Muster unterstreicht die alte These von GREENSTEIN, daß jedes Organ ein so typisches Enzym-Muster besitzt, daß es hieran, auch unter Ausschluß morphologischer Methoden erkannt werden kann.
Bei diesen teilweise beträchtlichen Unterschieden der

Abbildung 8:

Enzym-Muster menschlicher Gewebe

Enzym-Aktivitäten in Bücher-Einheiten je 100 mg Extrakt-Protein. (BE) = 1,05 um/ml/h.



Enzym-Muster der einzelnen Organe ist zu erwarten, daß sich diese Unterschiede auch im Serum wiederfinden, wenn es bei einer Organschädigung zu einer Störung der Abdichtung der Zellen und zu einem Austritt von Enzymen in den extrazellulären Raum und in das Serum kommt. Die bisher bekannten, unterschiedlichen Enzym-Muster im Serum (z.B. nach Herzinfarkt oder bei Hepatitis) bestätigen diese Erwartung.

Bei einer Erweiterung des untersuchten Enzymspektrums hat sich jedoch gezeigt, daß im Serum nicht immer eine direkte Widerspiegelung des Enzym-Musters des geschädigten Organs vorliegt. Eine solche "V e r z e r r u n g" des für ein Organ charakteristischen Enzym-Musters liegt z.B. bei der Hepatitis vor.

Als Ursachen dieser V e r z e r r u n g des Enzym-Musters des Organs beim Übertritt der Enzyme in den extrazellulären Raum lassen sich im wesentlichen drei Gründe anführen, die erstmals von BÜCHER (1958) zusammengefaßt und diskutiert worden sind.

1. Eine V e r z e r r u n g kann dadurch eintreten, daß die einzelnen Enzyme nicht gleichmäßig auf den Zellraum verteilt sind, sondern sich in unterschiedlichen Konzentrationen in den subzellulären Räumen finden. So wird z.B. die Glutamat-Dehydrogenase ausschließlich in den Mitochondrien der Leberzellen gefunden. Tritt dieses Enzym im Serum auf, muß es demnach zwei Schranken passiert haben: die Mitochondrienmembran und die äußere Zellgrenze. So wird das Erscheinen von Glutamat-Dehydrogenase im Serum bei den entzündlichen Lebererkrankungen nur beim Auftreten schwerer Zellschäden beobachtet. Die unterschiedliche intrazelluläre Lokalisation der Enzyme dürfte auch eine teilweise Erklärung für den höheren Anstieg der GPT als der GOT im Serum bei akuter Hepatitis bieten. Untersucht man die Lokalisation der beiden Enzyme in der menschlichen Leber, so werden etwa 40% der GOT erst nach weitgehender Aufschließung der subzellulären Räume meßbar, während die GPT fast ausschließlich frei im Zytoplasma gefunden wird. (MARKOFF, 1965)

Trotz der um etwa 30% höheren Gesamtaktivität der GOT als der GPT in der menschlichen Leber, sind infolge ihrer unterschiedlichen Verteilung auf die einzelnen Zellstrukturen die Mengen beider Enzyme, die bei einem akuten Zellschaden leicht die Zellen verlassen können, demnach etwa gleichzusetzen.

2. Für die V e r z e r r u n g des für ein Organ charakteristischen Enzym-Musters sind auch die unterschiedlichen Austrittsgeschwindigkeiten der einzelnen Enzyme verantwortlich. So ist bekannt, daß bestimmte Enzyme nach Zellrupturen nur im umgebenden Medium gefunden werden, während andere Enzyme die Zellen leicht verlassen, und infolgedessen auch schon nach kurzzeitig bestehenden Permeabilitätsänderungen der Zellmembranen in der Peripherie nachgewiesen werden können.

3. Eine weitere Ursache der V e r z e r r u n g bilden die unterschiedlichen Inaktivierungs-Geschwindigkeiten der einzelnen Enzyme im extrazellulären Raum. Schon der Ausgleich der Enzymkonzentrationen zwischen dem Serum und dem gesamten Interzellularraum erfolgt für die einzelnen Enzyme mit verschiednen Geschwindigkeiten. (DUNN et al. 1958)

Bei der Vielzahl der Möglichkeiten, die eine Verzerrung der Ausprägung des Organmusters im Serum hervorrufen können, ist es erstaunlich, daß im Serum überhaupt Organmuster wiedergefunden werden. Die Möglichkeiten der Verzerrung reichen offensichtlich nicht aus, die Ähnlichkeit der Enzym-Muster zwischen Serum und Herkunftsorgan völlig zu verwischen. Von Bedeutung ist hierbei allerdings das quantitative Ausmaß der Enzym-Veränderungen im Serum: bei nur geringen Anstiegen der Enzym-Aktivitäten wird die Verzerrung eine größere Rolle spielen als bei starken Enzymanstiegen.

Die Veränderungen der Hauptketten-Enzyme im Serum werden gewöhnlich nur dann einen Hinweis auf ein bestimmtes Organ geben können, wenn entweder ein großes, enzymreiches Organ erkrankt ist, wie z.B. die Leber, oder wenn kleinere

Organe wie z.B. das Herz, vergleichsweise schwerer geschädigt sind.
Neben der eigentlichen Verzerrung kann eine Maskierung charakteristischer Enzym-Muster im Serum dadurch eintreten, daß eine Erkrankung nicht nur ein Organ befällt, sondern daß auch noch andere mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen werden. Entsprechend treten dann im Serum Mischbilder verschiedener Enzym-Muster auf, welche die Beurteilung des Krankheitsgeschehens erheblich beeinflussen. (SCHMIDT et al. 1960)

2. Veränderungen des Enzymspektrums durch Narkosemittel

Bei der Beurteilung von traumatisch bedingten Enzymaktivitätsveränderungen im tierexperimentellen Versuch muß auch ein etwaiger Einfluß der verabreichten Narkose Berücksichtigung finden. Eine experimentell verabreichte Narkose scheint die Konzentrationen der einzelnen Enzyme in unterschiedlicher Art und Weise zu beeinträchtigen. In der Literatur finden wir teils widersprüchliche Berichte über Transaminasenveränderungen nach Barbituratnarkosen. So beschreiben z.B. WAKIM und FLEISHER (1956), daß die enzymatische Aktivität der Transaminasen im Serum und im Liquor cerebrospinalis keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen anästhesierten und nicht anästhesierten Tieren aufweist. MARKOFF (1965) findet hingegen eine Erhöhung der Transaminasen nach Verabreichung von Barbituraten, nach körperlicher Belastung und nach Sauerstoffmangel.
Eine Erhöhung der Transaminasen nach Barbituratnarkose scheint mir eher verständlich, denn die Barbituratverabreichung wirkt ebenso wie ein Sauerstoffmangel störend auf den physiologischen Zellhaushalt ein und kann demnach viel leichter zu Membranpermeabilitätsstörungen mit nachfolgendem Austritt von Enzymen führen.
MAYMAN et al. (1964) und BRUNNER et al. (1971) berichten über eine signifikante Zunahme des Glukosegehaltes im Gehirn von Mäusen nach Phenobarbital-, oder Chloroform-

narkosen. Gleichzeitig kommt es im anästhesierten Gehirn zu einer Reduktion des Gehaltes an Fruktose-1,6-Diphosphat und der folgenden glykolytischen Zwischenstufen um etwa 35 %. Diese Substratveränderungen sind letztlich nur durch die Hemmung von substratspezifischen Enzymen, wie z.B. der Phosphofruktokinase zu erklären.
In unserem experimentell durchgeführten Tierversuch zum Problem der Biochemie des Schädel-Hirn-Traumas werden also bei der Beurteilung von Enzymveränderungen im Serum, die Einflüsse der Barbituratnarkose nicht vollständig zu vernachlässigen sein. Sie dürften jedoch keine wesentliche Rolle spielen, da die Barbituratverabreichung sehr niedrig und die Narkose dementsprechend oberflächlich gehalten wurde.

3. Die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke für die Enzymdiagnostik von Hirnläsionen im peripheren Blut

Bei dem Versuch, eine Hirnzellschädigung mit Hilfe von charakteristischen Enzym-Mustern im Serum zu verifizieren, ist als sehr wichtiger Faktor zu beachten, daß der Stoffaustausch zwischen Blutbahn und Hirngewebe nicht mit dem anderer Gewebe zu vergleichen ist. Im Gehirn werden Blutbahn und Gewebe durch eine spezifische Barriere, die Blut-Hirn-Schranke, getrennt, welche den Stoffaustausch zwischen den beiden Räumen kontrolliert.
Das morphologische Substrat der Blut-Hirn-Schranke stellt wohl das "Bindegewebe" des Zentralnervensystems, die Glia, dar, da es im Gehirn keine Interzellularsubstanz gibt. Dabei scheint den Astrozyten eine dominierende Rolle für die Funktion der Blut-Hirn-Schranke zuzufallen. Sie gehen mit dem Perivaskulärraum durch Zellfortsätze, den sogenannten "Saugfüßchen", einen räumlich sehr engen Kontakt ein, wodurch sie für Selektionsfunktionen bei einem etwaigen transzellulären Stofftransport am ehesten in Frage kommen. In Fällen von traumatischem Hirnödem ist eine zeitlich fast unmittelbare gliöse Reaktion mit Astrozytenschwellung hervorzuheben.

In unmittelbarer Umgebung einer Hirngewebsläsion fällt bei der Verwendung von Serumprotein, markiert mit Natrium-Fluorescein, unter dem Fluoreszenzmikroskop eine weitreichende Extravasation auf. (KLATZO et al. 1962) Viele Neurone in der Umgebung der Läsion zeigen eine starke Fluoreszenz. Zu einem sogar noch frühen Zeitpunkt sind viele Astrozyten in der umgebenden weißen Substanz mit fluoreszierendem Material angefüllt. Diese Astrozytenreaktion läßt einen Phagozytosevorgang vermuten.
In einer älteren Arbeit demonstrierten KLATZO et al. die sofortige Reaktion der Astrozyten auf ein Hirnödem, ohne offensichtliche Verletzung des Gewebes. (KLATZO et al. 1958) Diese kommt in einer Vergrößerung der Zellen und einer intensiven Fleckung des Zytoplasmas, bedingt durch positiven Reaktionsausfall nach Behandlung der Astrozyten mit Schiff'schem Reagens, zum Ausdruck. Die intensive Anfärbung der Astrozyten mit Perjodsäure deutet auf ihre Funktion hin, Substanzen, die aus den Blutgefäßen stammen, aufzuhalten und zu speichern. Nach einer gewissen Zeit kommt es jedoch auch zu einer Anfärbung der Interzellularräume. Dies signalisiert das Versagen der Astrozyten und eine bevorstehende stärkere Änderung in der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke wird jedoch kaum ausschließlich durch die gliösen Membranen gewährleistet. Es ist eher wahrscheinlich, daß die Zunahme der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke initial durch Lockerung von Bindungen der Kapillarendothelien bewirkt wird. Dies kann entweder auf der physikalischen Zerstörung und Unterbrechung des Kapillarendothels oder der möglicherweise schnell reversiblen Öffnung der festen Bindungen zwischen den Kapillarendothelien beruhen. (KLATZO, 1972) RAPOPORT et al. (1971) demonstrierten diese reversible Öffnung der Endothelbindungen durch Behandlung der zerebralen Gefäße mit hypertonischen Lösungen. Die Flüssigkeit wurde dabei auf die zugänglich gemachte piale Oberfläche des Rattenhirns aufgetragen. Durch die Blaufärbung des daruntergelegenen Hirngewebes

bewies der intravenös applizierte Evans-Blue-Farbstoff den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. Eine nochmalige spätere Indikatorinjektion verstärkte die inzwischen verblasste Färbung des geschädigten Hirnareals nicht wieder, was auf die Reversibilität der Störung hinweist. Elektronenmikroskopisch waren keine eigentlichen Schädigungen der Endothelzellen aufzufinden. Bei der Eröffnung dieser Endothelspalten handelt es sich also um einen intravital möglichen, reversiblen Vorgang.
MAJNO et al. (1969) zeigten, daß neben osmotisch wirksamen Stoffen auch solche vom Histamintyp eine Kontraktion der Endothelzellen mit einer reversiblen Lückenbildung bewirken können. Eine gleichsame Bedeutung kommt der traumatischen Serotoninausscheidung zu. OSTERHOLM et al. (1969) konnten eine Serotoninerhöhung im Liquor und in verschiedenen Hirnteilen nach experimentellem Schädel-Hirn-Trauma demonstrieren. Die Einbringung kleinster Mengen von Serotonin in das Gehirn der Katze, ist in der Lage ein erhebliches Hirnödem zu induzieren. (OSTERHOLM et al. 1969) Die Wirkungen der traumatisch induzierten Serotoninausschüttung konnten MAJNO und PALADE schon 1961 an nicht zerebralen Geweben zeigen. Danach bewirkt das freiwerdende Serotonin eine Mobilisation der interendothelial wirksamen Kittsubstanz und eine Kontraktion der Venolen.
Heute weiß man, daß nach Schädel-Hirn-Traumen im Gehirn vermehrt auftretendes Serotonin nicht direkt an den endothelialen Verbindungsstellen wirksam wird. Es bewirkt vielmehr ein Zusammenziehen kontraktiler Zellstrukturen, die dem Endothel außen aufgelagert sind, ihm jedoch nicht angehören; dazu muß es auch von außen an die Gefäße herangebracht werden. Es kommt dann zur Kontraktion dieser, dem Endothel aufsitzenden Zellelemente und zur Eröffnung der zugehörigen endothelialen Zellverbindungsstellen. Dadurch wird der Durchtritt von Protein und die Ausbildung eines vasogenen Hirnödems ermöglicht. (KLATZO, 1972)
Das Zustandekommen eines vasogenen Hirnödems ist demnach

immer von Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke abhängig. Die Störung der regelrechten Funktion der Blut-Hirn-Schranke wird initial durch das Undichtwerden der Verbindungen der Kapillarendothelien bewirkt. Anschließend ist es jedoch wahrscheinlich, daß der Stoff- und Flüssigkeitsausstrom in das Hirngewebe von Astrozyten beeinflußt und reguliert wird. Dies kann so lange der Fall sein, wie die Astrozyten keine Zerstörung ihrer funktionellen und morphologischen Integrität davongetragen haben. Bei Prozessen, die zu entsprechend ausgedehnten Schädigungen führen, kommt es zu einem völligen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke.
Da es auch schon durch Schaffung von anaeroben Bedingungen zu einem Enzymaustritt aus den Zellen kommen kann, während das unter aeroben Bedingungen nicht der Fall ist, begünstigt der Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke mit begleitendem Hirnödem eine Enzymaktivitätserhöhung im Serum.
Die auf Grund des Hirnödems entstehende Volumenvermehrung mit intrakranieller Drucksteigerung, führt zu verminderter Hirndurchblutung mit mangelhafter Sauerstoffversorgung und damit zu anaeroben Stoffwechselbedingungen. (WOLFF, 1961)
KLATZO et al. (1958) setzten an Katzengehirnen experimentelle Läsionen mittels Kälteapplikation und untersuchten nach verschiedenen Zeiten die Entstehung des Hirnödems und die Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke mit Hilfe von Natriumfluorescein. Auf Grund morphologischer Ergebnisse wurde die Entwicklung eines Ödems in der weißen Substanz innerhalb von sechs Stunden beschrieben, während der Zusammenbruch der kompletten Blut-Hirn-Schranke erst später zu verzeichnen war und immer dem Ödem nachfolgte. Eine Permeabilitätsänderung, die ein Ausströmen von Ödemflüssigkeit in den interstitiellen Raum ermöglichte, konnte jedoch in der initialen Phase der Gehirnläsion immer beobachtet werden, während das Fluorescein zu Beginn noch selektiv zurückgehalten wurde.
Vergleichen wir die Blut-Hirn-Schranke bildlich gesehen mit einem Netz, so wird klar, daß die Durchlässigkeit für

verschiedene Stoffe schon von vornherein von der Maschengröße abhängig sein wird. Kommt es nun zu fortlaufenden Zerreißungen dieses Netzes, so werden es nach und nach mehr verschiedene Substanzen passieren können. So werden wahrscheinlich auch verschiedene Stoffe unterschiedliche Permeabilitätsverhalten in Bezug auf die Blut-Hirn-Schranke besitzen. Für die Beeinflussung dieses Permeabilitätsverhaltens verschiedener Substanzen, dürfte die Stärke des verabreichten Traumas eine wesentliche Rolle spielen.

Die zitierten Untersuchungsergebnisse demonstrieren deutlich, daß nach einem Schädel-Hirn-Trauma mit dem Auftreten von Permeabilitätsstörungen bei Zellen des Zentralnervensystems und bei den sie versorgenden Blutgefäßen zu rechnen ist. Diese Störungen hängen vom Ausmaß der Schädigung ab und führen bei substantiellen Hirnschädigungen zu einem vorübergehenden, totalen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. Es besteht somit durchaus die Möglichkeit, daß sich die im geschädigten Hirngewebe lokal auftretenden Enzym- und Stoffwechselmetabolitenveränderungen auch als Änderungen im peripheren Blut wiederspiegeln können.

4. Diagnostischer Aussagewert der untersuchten Enzyme

4.1. CHE:

Der Begriff der Cholinesterasen umfaßt eine schlecht definierte Gruppe von in allen tierischen Organen und Geweben vorkommenden Enzymen. Diese spalten Ester organischer Säuren, wie Acetylcholin, Acetylsalicylat, Succinylcholin und weitere ähnliche Verbindungen. Entsprechend der Substratunspezifität wird das Enzym mit verschiedenen Namen bezeichnet. In jedem Fall handelt es sich aber um dasselbe Enzym, dessen Aktivität mit verschiedenen Substanzen gemessen wurde. (RICHTERICH, 1973)

Für eine Diskussion über Veränderungen der Cholinesterase im peripheren Blut nach Schädel-Hirn-Traumen, ist die Kenntnis entsprechender pathologischer Befunde im Liquor

cerebrospinalis von großer Bedeutung.
In Tierversuchen hat BORNSTEIN (1946) nachgewiesen, daß nach experimentell hervorgerufener Hirnschädigung vermehrt Acetylcholinesterase im Liquor auftritt. Er sieht die Ursache für die freie ACHE in der Zerstörung von Hirngewebe. Über die Auswirkungen von experimentellen Hirnverletzungen auf Änderungen des dazugehörigen Substrats, des Acetylcholins, berichtet METZ (1971) folgendes:
1) Ein Trauma, das mit einer Zerstörung von Hirnzellen einhergeht, bewirkt eine signifikante Freisetzung von Acetylcholin innerhalb von 20 Minuten. Die Konzentration des Acetylcholins nimmt bis zu einem bestimmten Spiegel ständig zu.
2) 40 Minuten nach Trauma ist ein Ansteigen von Acetylcholin im Liquor cerebrospinalis für 30 Minuten bis zu einem konstanten Spiegel zu beobachten.
3) Hypercapnie erhöht die Acetylcholinfreisetzung der Hirnrinde.
4) Das geschädigte Hirngewebe ist für mehrere Stunden nach Trauma außerstande auf ein subcorticales Stimulans in Form von erhöhtem CO_2-Druck mit Acetylcholinfreisetzung zu reagieren.
Ein Acetylcholinanstieg im Liquor nach Schädel-Hirn-Verletzungen wurde auch von TOWER et al. (1949) beschrieben. Diese führten weiterhin eine fraktionierte Cholinesterasebestimmung im Liquor durch, indem sie als Substrate Acetylcholin, Mecholyl und Benzoylcholin benutzten. Dabei zeigte sich, daß es nach substantiellen Hirnschädigungen zu einer Verminderung der "spezifischen" Cholinesterase und zu einer Erhöhung der "unspezifischen" Cholinesterase bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtcholinesteraseaktivität gekommen war.
Aus den bisher veröffentlichten Ergebnissen kann geschlossen werden, daß es nach einem Schädel-Hirn-Trauma zu einem Acetylcholinanstieg im Liquor kommt. Dieser kann bedingt sein durch direkte Zellzerstörung, durch posttraumatisch verstärkte, zerebrale Aktivität oder durch beide Faktoren. (TOWER et al. 1949) Im Serum müßten sich demnach gegen-

teilige Cholinesteraseaktivitätsveränderungen nachweisen lassen. HELLER (1973) fand im Serum von Patienten mit unterschiedlichen Schädel-Hirn-Traumen Cholinesteraseaktivitäten, die mit der Schwere des Krankheitsbildes gut korrelierten. Er konnte bei Patienten, die das Trauma nicht überlebten, einen initialen Anstieg und in den folgenden Tagen einen kontinuierlichen Abfall der Cholinesterase im peripheren Blut beobachten. Eine Besserung des Krankheitsbildes kündigte sich durch einen Wiederanstieg dieses Parameters an und konnte als prognostisch günstiges Zeichen gewertet werden.
Wir sehen bei unseren Versuchstieren bereits nach einer Stunde einen signifikanten Anstieg bei den leicht geschädigten Tieren, während die Aktivität bei den schwer geschädigten Tieren,statistisch gesehen nicht verändert ist. Dieses Verhalten entspricht den bisher veröffentlichten Ergebnissen. Der nach einem Schädel-Hirn-Trauma im Liquor erhöhte Bedarf an Cholinesterase wird anscheinend durch unspezifische Cholinesterase aus dem peripheren Blut gedeckt. Die im Serum vorkommende Cholinesterase stammt unter physiologischen Bedingungen ausschließlich aus der Leber. (RICHTERICH, 1973) Da es im Initialstadium des Schädel-Hirn-Traumas zunächst einmal zu einer Erhöhung der Serum-Cholinesterase kommt (HELLER et al. 1972), kann vermutet werden, daß ein Schädel-Hirn-Trauma sekundäre Auswirkungen auf den Leberstoffwechsel hat. Es ist anzunehmen, daß die posttraumatische Cholinesteraseaktivität im Serum in engem Zusammenhang steht mit der Acetylcholinkonzentration im Liquor. Je weniger Acetylcholin nach einem Schädel-Hirn-Trauma in den Liquor gelangt, desto höher scheint die im Serum vorhandene Cholinesterasekonzentration zu sein. Eine Aktivitätszunahme des Enzyms in der Verlaufszeit eines schweren Schädel-Hirn-Traumas könnte mit Reparationsvorgängen in den geschädigten Hirnbezirken gedeutet werden und mit Berechtigung als prognostisch günstiges Zeichen gewertet werden.

4.2. S-GPT:

Sehr detailierte Hinweise über die diagnostische Bewertung des Schädel-Hirn-Traumas mit Hilfe der Transaminasenbestimmungen im Serum können wir einer Arbeit von AMANN (1965) entnehmen.

Da die GPT im Hirngewebe keine sehr hohen Aktivitäten aufweist, ist sie für diagnostische Aussagen bei der Abklärung eines Schädel-Hirn-Traumas wenig geeignet.

HELLER und OLDENKOTT (1969) fanden selbst nach schweren Schädel-Hirn-Traumen eine normale S-GPT-Konzentration über einen Untersuchungszeitraum von 16 Tagen. Ein Anstieg der S-GPT über die Norm war bei letal endenden Traumen zu beobachten und legt die Beziehung zum Herz- und Kreislaufversagen nahe.

Bei unseren Untersuchungen erweist sich die S-GPT ebenfalls als recht uncharakteristisch. Die sogar unter der Norm liegenden S-GPT-Werte bei den traumatisierten Tieren haben ihre Ursache sicher nicht in Alterationen der Gehirnzellen, sondern dürften durch sekundäre Auswirkungen des Schädel-Hirn-Traumas auf die Gesamtstoffwechsellage der Tiere bedingt sein. Die S-GPT spielt beim Schädel-Hirn-Trauma, insbesondere in dessen Initialphase sicherlich eine nur untergeordnete Rolle.

4.3. S-GOT:

Nachdem 1955 LaDUE und WRÓBLEWSKI die ersten Veröffentlichungen beim Myokardinfarkt publiziert hatten, ist eine unübersehbare Zahl von Arbeiten erschienen, die sich mit S-GOT Veränderungen bei Erkrankungen verschiedenster Organsysteme auseinandergesetzt haben.

Da das Hirngewebe zusammen mit der Herzmuskulatur die höchsten GOT-Aktivitäten aufweist, und da beim Schädel-Hirn-Trauma durch Hirnödem, Permeabilitätsstörungen und direkte Gehirnzelluntergänge ebenfalls Störungen des Stoffwechsels im Gehirn eintreten, ist zu vermuten, daß sich diese Stoffwechselstörungen durch eine Erhöhung der GOT-Aktivität im Serum bemerkbar machen werden.

Deshalb kann die Serum-GOT-Bestimmung beim Schädel-Hirn-Trauma von diagnostischer Bedeutung sein. Hierüber bestehen in der Literatur jedoch große Widersprüche. (DRAGON und PATAKY, 1962, LIEBERMAN et al. 1957, WAKIM und FLEISHER, 1956, WOLFF, 1961)
Die meisten bisher veröffentlichten Arbeiten weisen jedoch ziemlich übereinstimmende Ergebnisse auf. In Anlehnung an diese Ergebnisse hat sich gezeigt, daß erhöhte bis stark erhöhte Transaminasenaktivität, speziell der S-GOT, beim isolierten Schädel-Hirn-Trauma in hohem Maße verdächtig ist für eine Hirngewebsläsion bzw. für beträchtliche pathologische Vorgänge im Gehirn. (AMANN, 1965, DRAGON und PATAKY, 1962, WOLFF, 1961)
WAKIM und FLEISHER (1956) haben bei Hunden experimentell einen zerebralen Infarkt hervorgerufen und danach parallel die GOT-Aktivität im Serum und im Liquor cerebrospinalis verfolgt. Am Ende des Versuches wurden die Tiere getötet und eine weitergehende Transaminasenbestimmung im Hirngewebe durchgeführt, wobei zwei Proben bestimmt wurden; eine Probe mit Gewebe des infarzierten Bezirks und eine andere von dem entsprechenden gesunden Gebiet auf der kontralateralen Seite. Damit konnte bewiesen werden, daß das schwerinfarzierte Hirngewebe, im Vergleich zum entsprechenden normalen Hirngewebe der anderen Hemisphäre, bis zu 80% seiner Transaminasenaktivität verloren hatte. Dabei ist der Enzymverlust des infarzierten Gebietes umso höher gewesen, je schwerer und je ausgedehnter der Infarkt war.
Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Hauptquelle für die Erhöhung der Enzymaktivität im Serum und im Liquor cerebrospinalis, die Freisetzung von Enzymen aus geschädigten Hirnzellen darstellt.
Die Bestimmung der Transaminasenaktivitäten im Serum und Liquor cerebrospinalis hat erbracht, daß sich eine Transaminasenerhöhung in stärkerem Ausmaß im Liquor als im Serum wiederspiegelt. Im Serum war eine erhöhte Transaminasenaktivität nicht in jedem Falle festzustellen, die

durchschnittliche Erhöhung betrug jedoch 110%, während beim Liquor eine durchschnittliche Erhöhung um 733% zu verzeichnen war. Dies ist sicher dadurch zu erklären, daß das infarzierte Gebiet minderdurchblutet und die Blut-Hirn-Schranke nicht überall vollständig zerstört worden ist.

Bei Schädel-Hirn-Traumen, welche nicht mit einer Zerstörung von Hirnzellen einhergehen, wie das z.B. bei der Commotio cerebri der Fall ist, werden normalerweise keine signifikanten Änderungen der Transaminasenaktivitäten gefunden.

Die von DRAGON und PATAKY (1962) gefundenen Ergebnisse über S-GOT Veränderungen nach Commotio- und Contusio cerebri, sind in den Tabellen 12 und 13 zusammengestellt.

Bei der Commotio cerebri kommt es zuerst zu einer vorübergehenden Schädigung der Ganglienzellen durch "Thixotropie", woraus die sofort einsetzende Bewußtlosigkeit resultiert. "Thixotropie" ist die Fähigkeit eines kolloidalen Systems, vom Gel- in den Solzustand und umgekehrt überzugehen. Hierin liegt eventuell schon eine Möglichkeit für eine oft nur sehr kurz andauernde Schädigung der Feinstruktur der Zelle mit kurzzeitiger Permeabilitätsstörung der Zellmembranen.

Tabelle 12

Tierversuch	Niedrigster Wert	Höchster Wert	Mittelwert
Commotio cerebri	29 E	63 E	49 E
Contusio cerebri	88 E	168 E	150 E
Normalwert	40 E	63 E	60,5 E

(nach DRAGON und PATAKY, 1962)

Tabelle 13

Krankenmaterial	Niedrigster Wert	Höchster Wert	Mittelwert
Commotio cerebri	40 E	98 E	58 E
Contusio cerebri	88 E	463 E	180 E
Normalwert	40 E	75 E	50 E

(nach DRAGON und PATAKY, 1962)

Es finden sich nach einer Commotio cerebri zwar keine faßbaren morphologischen Veränderungen, jedoch fast immer ein mehr oder weniger ausgeprägtes Hirnödem, das infolge der kurzfristigen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch den Austritt einer eiweißhaltigen Flüssigkeit in den perivaskulären Raum zustande kommt. In schweren Fällen finden sich dann neben den Plasmaaustritten aus den Gefäßen auch perivaskuläre Zelluntergänge. (WOLFF, 1961)
Laut Definition dürfte jedoch nun nicht mehr von "Commotio cerebri" gesprochen werden, da es zu substantiellen Defekten gekommen ist. Eine Unterscheidung in leichte, mittelschwere und schwere Fälle von Commotio, wie sie WOLFF in seiner Arbeit macht, ist nach Definition der Commotio cerebri nicht vertretbar. Die von ihm als schwere Fälle von Commotio beschriebenen Traumen, bei denen auch eine Erhöhung der S-GOT zu beobachten war, verliefen vermutlich als klinisch stumme Hirnkontusionen. Ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma, welches von einer signifikanten Erhöhung der S-GOT begleitet wird, ist primär auf eine Contusio cerebri verdächtig.
In unserer Arbeit kommt die diagnostische Bedeutung der S-GOT nicht ganz so klar zum Ausdruck. Dies mag sicher an der doch relativ kurzen Zeit liegen, nach der die Bestimmungen durchgeführt wurden.
Die Durchschnittswerte der S-GOT Aktivitäten liegen zwar

bei den Tieren mit Contusio-Syndrom etwas höher als die der Kontrolltiere, doch lassen sich daraus keine sicheren Schlußfolgerungen für die Diagnose der Schädigung ziehen. WAKIM und FLEISHER (1956) haben bei der Transaminasenbestimmung im Serum nach zerebralem Infarkt auch keine signifikanten Erhöhungen gefunden, wenn die Bestimmung in kurzer Zeit nach der Schädigung durchgeführt worden ist, wohl aber wenn zwischen Trauma und Untersuchung ein Zeitraum von einigen Tagen verstrichen war.
Unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen spricht ein normaler Serum- und Liquor-GOT-Spiegel nach Schädel-Hirn-Trauma mit großer Wahrscheinlichkeit für Commotio. Bei erhöhter GOT-Aktivität dürfte es sich bereits um eine schwerere Gehirnläsion als Commotio, nämlich um Contusio bzw. intrazerebrale Hämorrhagie handeln. (DRAGON und PATAKY, 1962)
Die Transaminasenbestimmung beim Schädel-Hirn-Trauma stellt eine nützliche Erweiterung der Diagnostik dar, ist jedoch keineswegs ein Verfahren ohne Fehlermöglichkeiten. Wie Beispiele aus der Literatur zeigen, schließt eine normale oder erniedrigte Transaminasenaktivität eine doch bestehende, kontusionelle Hirnschädigung geringeren oder größeren Ausmaßes niemals aus. (AMANN, 1965)
Man sollte deshalb die Transaminasendiagnostik beim Schädel-Hirn-Trauma nie als absolut, sondern immer als Bereicherung zur Gesamtbeurteilung des klinischen Bildes sehen.

4.4. CK:
Über das Verhalten der Creatin-Kinase im Serum unmittelbar nach einem Schädel-Hirn-Trauma sind bisher in der Literatur noch keine Ergebnisse veröffentlicht worden. Fest steht, daß das Ansteigen der CK im Serum einen empfindlichen Indikator für das Vorliegen einer Muskelschädigung (z.B. Herzinfarkt) darstellt. So führt HELLER (1973) das Auftreten hoher CK-Serumaktivitäten bei schädel-hirnverletzten Patienten, die sich im Zustand der

Hypoxie befinden, auf hypoxisch bedingte Schädigungen am Herzmuskel zurück. Da wir auf Grund der Blutgasanalysen schließen können, daß unsere Versuchstiere nicht hypoxisch sind, scheint es zunächst verwunderlich, daß trotz intakter Sauerstoffversorgung der Gewebe, eine deutliche CK-Erhöhung bei den leicht geschädigten Tieren festzustellen ist, während die schwerer geschädigte Versuchsgruppe im Bereich der Kontrolltiere bleibt.
Das Enzym kommt in drei Isoenzymen vor, von denen eines typisch für Skelettmuskulatur, das andere typisch für Nervengewebe ist. (RICHTERICH, 1973)
Es ist jedoch anzunehmen, daß Veränderungen des Serumspiegels der Creatin-Kinase nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma ohne Hypoxie nicht durch Zelluntergänge hervorgerufen werden.
Die Creatin-Kinase weist schon unter normalen Bedingungen eine physiologische Variabilität auf. Im Kindesalter sind die Creatin-Kinasekonzentrationen im Plasma durchweg höher als bei Erwachsenen. Dies ist möglicherweise auf die größere physische Aktivität von Kindern zurückzuführen. Selbst Geschlechtsunterschiede mit höheren Werten bei Knaben können im Kindesalter beobachtet werden. Beim Erwachsenen liegen die Werte für Männer ebenfalls etwas höher als für Frauen. Körperliche Anstrengung führt auch hier zu einem Anstieg der Enzymkonzentration.
(RICHTERICH, 1973)
Die Ursache des initialen Creatin-Kinaseanstiegs bei den Tieren mit Commotio, könnte demnach in einer vermehrten, posttraumatischen Aktivität des Gehirns und der Muskulatur zu finden sein. Wie wir aus der Arbeit von STOECKEL und HOYER (1971) wissen, wird eine leichte Schädel-Hirn-Verletzung vom Ausmaß einer Commotio tatsächlich mit einer erhöhten zerebralen Aktivität und mit einer zerebralen Mehrdurchblutung beantwortet.
Bei isolierten Schädel-Hirn-Traumen ohne begleitende Hypoxie sollte bei der diagnostischen Abklärung die Creatin-Kinase mitbestimmt werden. Im Zusammenhang mit

anderen Parametern lassen sich gegebenenfalls diagnostische Rückschlüsse ziehen.

4.5. Aldolase:

Die Aldolase kommt ungefähr in gleichen Konzentrationen wie die GOT in der Hirnrinde vor. (SCHMIDT und SCHMIDT, 1960) Sie scheint uns wegen ihrer relativ hohen Aktivität ein empfindlicher Indikator bei der Beurteilung von Hirngewebsläsionen zu sein. Die bisher in diesem Zusammenhang durchgeführten Untersuchungen beschäftigen sich hauptsächlich mit der Aldolaseaktivitätsbestimmung im Liquor cerebrospinalis. SEITZ et al. (1972) fanden bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma deutliche Enzymaktivitätsanstiege im Liquor, wobei vor allem die Zunahme von GOT,LDH und Aldolase auf pathologische Werte mit der Schwere des klinischen Befundes übereinstimmte. Eine Korrelation zwischen Enzymanstieg im Liquor und den Aktivitäten im Serum konnte nicht gefunden werden. Die Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach dem Trauma durchgeführt.

Auch KULHANEK und MASTNY (1963) haben aufschlußreiche Untersuchungsergebnisse über Aldolaseaktivitätsveränderungen im Liquor nach intrakraniellen Verletzungen veröffentlicht. Ihre Ergebnisse machen deutlich, daß nach schweren zerebralen Verletzungen vom Ausmaß einer Hirnkontusion mit dem Austritt von Aldolase aus den Zellen zu rechnen ist.

Es wird auch diskutiert, in welchem Maße eine Blutbeimengung zum Liquor die Befunde infolge des Aldolasegehaltes der Erythrozyten beeinflussen und verfälschen könnte. Wenn ausschließlich das Blut im Liquor die Aldolaseaktivität beeinflußt, müßte die Aktivität in allen blutigen Liquorproben erhöht sein; ist die Aldolase in einzelnen blutigen Liquorproben normal, dagegen in manchen nichtblutigen Proben erhöht, so kann die Aldolaseerhöhung nicht nur durch die Erythrozytenaldolase verursacht sein. Da die Hirnrinde eine relativ hohe Aldolase-

konzentration aufweist, sind die geschädigten Gehirnzellen als Hauptquelle für den Aktivitätsanstieg anzusehen. Tabelle 14 zeigt, daß artifizielle Blutbeimengungen zum Liquor das Ergebnis der Probe grundsätzlich nicht beeinflussen, wenn die Blutelemente in kurzer Zeit nach der Punktion durch Zentrifugieren beseitigt werden.
Das Intervall zwischen Unfall und Lumbalpunktion betrug 8 Stunden bis 14 Tage (durchschnittlich 2,7 Tage), entsprechend dem Zustand des Verletzten.
Wie WOLFF (1961), machen auch KULHANEK und MASTNY (1963) eine Unterscheidung in "Commotio levis" und "Commotio gravis", was aber, wie schon erwähnt, laut Definition der Commotio cerebri nicht zulässig ist. In Fällen von sogenannter "Commotio gravis", die von Aldolaseaktivitätserhöhungen begleitet sind, dürfte es sich auch hier um klinisch stumm verlaufende Kontusionen handeln.

Klinischer Befund bei 8 Patienten	Blut im Liquor	Aldolaseaktivität im Liquor
Contusio cerebri	0	0,397 E
Commotio "gravis"	0	0,595 E
Commotio "levis"	++	0,042 E
Commotio "levis"	+++	0,065 E
Commotio "levis"	0	0,105 E
Commotio "levis"	0	0,034 E
Contusio cerebri	+++	1,230 E
Contusio cerebri	+++	0,487 E

(nach KULHANEK und MASTNY, 1963)

Nach schweren Schädel-Hirn-Verletzungen sieht man entsprechend den Ergebnissen der zitierten Untersucher überzeugende Aktivitätsanstiege der Aldolase im Liquor cerebrospinalis. Nach SEITZ et al. (1972) muß der Aktivitätsanstieg der untersuchten Liquorenzyme, die mit den entsprechenden Blutwerten nicht korrelierten, bei intakter Blut-Hirn-Schranke stets als eine Gewebsschädigung des Gehirns gedeutet werden.
Wir können bei unseren Versuchen jedoch einen signifikanten Anstieg der Aldolase im peripheren Blut der schwer geschädigten Tiere, schon nach der sehr kurzen Zeit von einer Stunde nachweisen.
Die Frage, ob diese Aldolaseerhöhung im Serum ebenfalls durch die Schädigung von Hirnzellen verursacht wird, oder ob sie durch sekundäre Auswirkungen des schweren Schädel-Hirn-Traumas auf andere enzymreiche Organe, wie z.B. die Leber, bedingt sein kann, ist schwer zu beantworten.
Wie schon diskutiert, kommt es im Initialstadium schwerer Hirnschädigungen zu einer Alteration der Blut-Hirn-Schranke. Es wäre denkbar, daß der beobachtete Aldolaseanstieg im Serum aus beiden diskutierten Komponenten resultiert.
Zur spezifischen Klärung dieser Frage sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

4.6. MDH:
Die Malat-Dehydrogenase ist das in höchster Konzentration vorkommende Enzym der Hirnrinde. Sie liegt aber als Enzym des Zitronensäurezyklus in fast allen anderen Organen ebenfalls in relativ hoher Konzentration vor.
Die MDH kann in zwei Fraktionen eingeteilt werden, die eine unterschiedliche Lokalisation in der Zelle haben: die cytoplasmatische C-MDH und die mitochondriale M-MDH.
Die beiden Isoenzymvarianten sind jedoch nicht organspezifisch, wie das von anderen Isoenzymen bekannt ist. (GARBUS, 1971) Cytoplasmatische Enzyme können bei bestimmten Krankheiten in großen Mengen aus der Zelle austreten, ohne daß lichtmikroskopisch Nekrosen oder grobe

Veränderungen der Zelle nachweisbar sind. Bei der Zellnekrose oder schweren substantiellen Zellschädigungen lassen sich nicht nur cytoplasmatische Enzyme, sondern auch mitochondriale Enzyme nachweisen. Die alleinige Bestimmung der MDH ohne nähere Differenzierung in die beiden Isoenzymfraktionen, C- und M-MDH, ist demnach von diagnostisch geringer Bedeutung für die Beurteilung des Schweregrades einer Krankheit. Bei einer Aufteilung in die Isoenzyme, ist das Erscheinen mitochondrialer MDH jedoch als ein Zeichen für schwerste Zellschädigungen mit Alterationen der mitochondrialen Membranen zu bewerten. Obwohl wir uns in unserer Arbeit auf die Bestimmung der Gesamt-MDH ohne nähere Differenzierung der Isoenzyme beschränken, weisen unsere Ergebnisse ein sehr charakteristisches Verhalten auf. Das Auftreten der hochsignifikanten MDH-Aktivitätserhöhung bei unseren schwer traumatisierten Tieren läßt vermuten, daß es neben der cytoplasmatischen MDH zusätzlich zu einer Freisetzung des mitochondrialen Enzyms kommt.

Die MDH ist ein gewebsunspezifisches Enzym des Zitronensäurezyklus, welcher ein gegenüber Milieuveränderungen sehr empfindliches Stoffwechselgeschehen darstellt. (GOLDBERG et al. 1966, HELLER, 1973) Wegen ihres ubiquitären Vorkommens kann man nicht mit Sicherheit annehmen, daß die im peripheren Blut nach so kurzer Zeit hochsignifikant gefundenen Veränderungen, ausschließlich auf die Zerstörung von Hirnzellen zurückzuführen sind. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß sogar die leicht geschädigten Tiere eine gewisse Aktivitätserhöhung der MDH aufweisen, welche aber gegenüber den Kontrolltieren statistisch nicht signifikant ist.

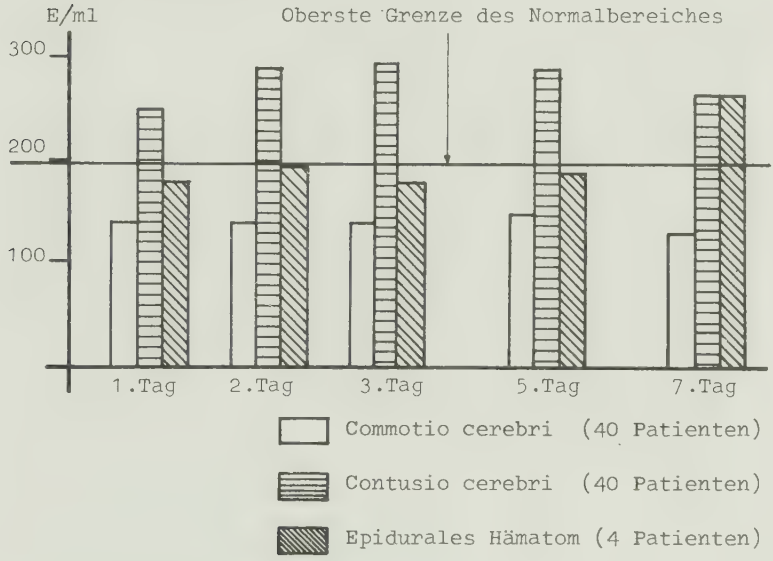
In der Malat-Dehydrogenase haben wir bei Differenzierung der beiden Isoenzyme wohl einen der empfindlichsten Indikatoren in der Frühdiagnostik von Zellschädigungen vor uns. Der diagnostische Wert dieser Enzymbestimmung, speziell für das Schädel-Hirn-Trauma, wird jedoch dadurch stark eingeschränkt, daß die Isoenzyme der MDH nicht

organspezifisch sind.
Spezifische Aussagen über das Ausmaß eines Schädel-Hirn-Traumas können mit Hilfe der MDH nur dann gemacht werden, wenn außerdem keine anderen schweren Verletzungen vorliegen und das Zustandsbild auch nicht von hypoxischen Zuständen überlagert wird.

4.7. LDH und Isoenzym 1 (α-HBDH):
Die Lactat-Dehydrogenase setzt sich aus einer Enzymfraktion von 5 Isoenzymen zusammen.
Eine Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase (LDH)-Aktivität im Serum ist zunächst ein unspezifischer Hinweis auf eine Parenchymschädigung in verschiedenen Organsystemen, vor allem von Herz, Leber und Skelettmuskel. (DUBACH, 1962)
Aus einer sehr interessanten Arbeit von RABOW et al. (1971), die sich mit der Differentialdiagnose des Schädel-Hirn-Traumas mit Hilfe der LDH-Isoenzyme beschäftigt, wird ersichtlich, daß die 5 Isoenzyme der LDH eine organgerichtete Diagnose gestatten. Sie untersuchten LDH-Änderungen an drei Patientengruppen mit klinisch diagnostizierter Commotio cerebri, Contusio cerebri und epiduralem Hämatom. Die von RABOW et al. (1971) und von DUBACH (1962) veröffentlichten Ergebnisse machen deutlich, daß die Isoenzyme der LDH in verschiedenen Organen in unterschiedlicher Konzentration vorliegen und somit eine gewisse Organspezifität aufweisen. Ein Ansteigen von LDH_1 und LDH_2 scheint charakteristisch für Läsionen des Hirngewebes zu sein, während Schäden an Muskulatur und Leber eine Aktivitätszunahme der LDH_5 zur Folge haben. Patienten mit epiduralem Hämatom zeigen vorausschaubarerweise erst nach einem Zeitablauf von mehreren Tagen eine LDH_1-Erhöhung. (siehe dazu Abb. 9) Dieser verspätete LDH_1-Anstieg bei epiduralem Hämatom kann als Folge ischämischer Zellschädigungen gedeutet werden, welche sich allmählich durch den zunehmenden intrakraniellen Druck entwickeln.

Abbildung 9:

Durchschnittliche LDH_1-Werte im Serum von Patienten mit unterschiedlichen Schädel-Hirn-Traumen



(nach RABOW et al. 1971)

HELLER (1973) fand bei seinen Untersuchungen an schädel-hirn-traumatisierten Patienten immer einen sofortigen und permanenten Aktivitätsanstieg der LDH und deren Isoenzymen 1 und 4 bis zum Tode, bzw. einen Abfall bei Besserung des klinischen Bildes. Er deutet diese Veränderungen als die Folgen der Hypoxie am Herzmuskel.
Wir finden bei unseren LDH- und α-HBDH-Bestimmungen keine statistisch signifikanten Änderungen zwischen Kontrolltieren und traumatisierten Tieren. Die α-HBDH ist jedoch beim Vergleich der durchschnittlichen Aktivitäten bei den schwergeschädigten Tieren im Gegensatz zu den

Kontrolltieren um ca. 12 mU/ml erhöht. (siehe Tabellen 7a und b im Ergebnisteil) Da unsere Versuchstiere nicht hypoxisch sind, dürfte dieser beginnende Anstieg nicht durch Hypoxie am Herzmuskel zu erklären sein. Ein Anstieg des Isoenzyms 1 infolge Herzschädigung wird auch von DUBACH (1962) nur in Fällen von stattgefundenem Herzinfarkt beschrieben. Bei hypoxischen Zuständen am Herzmuskel, wie z.B. bei der Angina pectoris, ist die LDH_1-Aktivität typischerweise nicht erhöht.
In dem LDH-Isoenzym 1, der α-HBDH, hat man bei der Differentialdiagnose des isolierten Schädel-Hirn-Traumas einen sehr spezifischen Indikator zur Abklärung substantieller Hirndefekte. Die Bestimmung sollte schon im Frühstadium des Traumas durchgeführt werden und weitere Verlaufskontrollen sollten angeschlossen werden. Bei der Differenzierung aller 5 Isoenzyme der LDH ergibt sich ein weiteres differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Abklärung anderer Organschädigungen.

V. Zusammenfassung

Unsere Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich schon in der initialen Phase eines Schädel-Hirn-Traumas signifikante Enzym- und Stoffwechselveränderungen im peripheren Blut abzeichnen und in welchem Maße sie für diagnostische Rückschlüsse auf das Ausmaß des Traumas zu verwenden sind. Dabei leitet uns die Vorstellung, daß die Ursache für unsere Befunde beim Schädel-Hirn-Trauma ein komplexes Geschehen darstellt und auf Stoffwechsel- und Permeabilitätsstörungen der Zelle infolge direkter Gewebszerstörung und Hirnödem zurückzuführen ist.
Unsere Versuchstiere unterteilten wir in drei Gruppen: Kontrolltiere, leicht traumatisierte Tiere (Commotio-Syndrom) und schwerer traumatisierte Tiere (Contusio-Syndrom). Wir setzten voraus, daß es sich bei den von uns gemachten Versuchen um isolierte Schädel-Hirn-Traumen handele, und daß der posttraumatische Zustand der Tiere weder von Schocksymptomen noch vom Zustand der Hypoxie verschleiert sein würde. Diese Voraussetzung bestätigte sich durch die Beurteilung von Blutgasanalysen und des klinischen Bildes der Tiere.
Man kann also annehmen, daß die gemachten Befunde in unmittelbarem Zusammenhang mit dem verabreichten Schädel-Hirn-Trauma stehen.
Als Ergebnis ist festzustellen, daß sich schon im Initialstadium des Schädel-Hirn-Traumas Enzymaktivitätsänderungen im peripheren Blut nachweisen lassen. Gewisse Enzymveränderungen scheinen dabei in direkter Korrelation mit dem Ausmaß der Hirnschädigung zu stehen. Als empfindlichste Indikatoren für die Frühdiagnostik des Schädel-Hirn-Traumas erweisen sich die Malat-Dehydrogenase und die Cholinesterase. Bedeutsam für die Differentialdiagnose des Schädel-Hirn-Traumas sind die Isoenzyme der LDH, die GOT und die Aldolase. Als weniger charakteristisch stellen sich die GPT und die CK heraus. Sie können aber zur Beurteilung

des weiteren Krankheitsverlaufes von Schädel-Hirn-Verletzten, vor allem wenn noch sekundäre Zustandsänderungen wie Hypoxie oder Schock hinzutreten, von Bedeutung sein. Für die Prognose von Schädel-Hirn-Traumen eignen sich Verlaufsbestimmungen der Cholinesterase.

VI. Literaturverzeichnis

1. AMANN, E.:
Die diagnostische Bedeutung der Transaminasenaktivität in der Traumatologie.
Wien. klin. Wschr. 77, 629-633 (1965)

2. BERGMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
3. Aufl., Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 1972

3. BORNSTEIN, M.B.:
Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma.
J. Neurophysiol. 9, 349-366 (1946)

4. BROWN, W.J., N. YOSHIDA, T. CANTY and M.A. VERITY.:
Experimental concussion. Ultrastructural and biochemical correlates.
Am. J. Pathol. 67, 41-48 (1972)

5. BRUNNER, E.A., J.V. PASSONEAU and C. MOLSTAD.:
The effect of volatile anaesthetics on levels of metabolites and on metabolic rate in brain.
J. Neurochem. 18, 2301-2316 (1971)

6. BÜCHER, TH. und P. BAUM.:
Über den Plasmaspiegel von Stoffwechselfermenten.
Dtsch. Kongreß für ärztliche Fortbildung, Berlin (1958)

7. CASPERS, H.:
Zentralnervensystem.
In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
hrsg. von KEIDEL, W.D.
3. Aufl., Stuttgart: Thieme 1973, 467-524

8. DELBRÜCK, A., H. SCHIMASSEK, K. BARTSCH und TH. BÜCHER.:
Enzym-Verteilungsmuster in einigen Organen und in experimentellen Tumoren der Ratte und der Maus.
Biochem. Z. 331, 297-311 (1959)

9. DOW, R.S., G. ULETT and A. TUNTURI.:
Electroencephalographic changes following head injuries in dogs.
J. Neurophysiol. 8, 161-172 (1945)

10. DRAGON, K. und I. PATACKY.:
Enzym-Biopsie bei Schädeltraumen.
Zbl. Chir. 87, 1636-1638 (1962)

11. DUNN, M., J. MARTIN and K. REISSMANN.:
The disappearance rate of glutamic-oxalacetic transaminase from the circulation and its distribution in the body s fluid compartments and secretions.
J. Lab. clin. Med. 51, 259-267 (1958)

12. GARBUS, J.:
Serum malate dehydrogenase isoencymes as indicators of severe cellular injury.
Clin. chim. Acta. 35, 502-504 (1971)

13. GOLDBERG, N.D., J.V. PASSONEAU and O.H. LOWRY.:
Effects of changes in brain metabolism on the levels of citric acid cycle intermediates.
J. biol. Chem. 241, 3997-4003 (1966)

14. GREENSTEIN, J.P.:
Biochemistry of cancer.
2. ed. New York: Academic Press 1954

15. HAIDER, W., M. BAUM, H. BENZER und F. LACKNER.:
Ablauf der Lungenveränderungen im posttraumatischen Schock (Schocklunge).
Anaesthesist. 23, 129-136 (1974)

16. HAUSDÖRFER, J., W. HELLER, H. JUNGER, P. OLDENKOTT and CH. STOLZ.:
Changes of metabolism detected after head injury in patients and rats.
Resuscitation. 2, 261-273 (1973)

17. HAYWARD, J.N. and M.A. BAKER.:
Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey.
Amer. J. Physiol. 215, 389-403 (1968)

18. HEISLER, N. und R. SCHORER.:
Eine graphische Darstellungsweise des Säure-Basen-Haushaltes zur quantitativen Therapie seiner Störungen.
Anaesthesist. 19, 93-101 (1970)

19. HELLER, W.:
Zur Pathobiochemie des traumatischen Schocks, unter besonderer Berücksichtigung des isolierten und kombinierten Schädel-Hirn-Traumas.
In: Schädel-Hirn-Trauma.
2. Ebinger Anaesthesie-Symposium 14. Apr. 1973.
Wissenschaftliche Informationen Fresenius.
Beiheft 1, 20-33 (1973)

20. HELLER, W. und P. OLDENKOTT.:
Die Enzymdiagnostik bei traumatisch bedingten Hirn-Erkrankungen.
Acta neurochir. 20, 299-308 (1969)

21. HELLER, W., CH. STOLZ und P. OLDENKOTT.:
Enzymuntersuchungen bei traumatisch bedingten Hirnverletzungen und bei Hirntumoren.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 353, 772 (1972)

22. HIGGINS, G.:
Biochemical sequelae to severe head and face trauma.
Brit. J. Oral Surg. 9, 79-81 (1971)

23. KLATZO, J.:
Pathophysiological aspects of brain edema.
In: Steroids and brain edema.
ed. by H.J. REULEN, K. SCHÜRMANN
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 1-8.

24. KLATZO, J., A. PIRAUX and E.J. LASKOWSKI.:
The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury.
J. Neuropath. exp. Neurol. 17, 548-564 (1958)

25. KLATZO, J., J. MIQUEL and R. OTENASEK.:
The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain.
Acta Neuropath. 2, 144-160 (1962)

26. KLINGLER, M.:
Das Schädel-Hirn-Trauma.
Stuttgart: Thieme 1968

27. KULHÁNEK, V. und V. MASTNÝ.:
Die Aldolaseaktivität in der cerebrospinalen Flüssigkeit nach intrakranialen Verletzungen.
Mschr. Unfallheilk. 9, 365-369 (1963)

28. LADUE, J.S., F. WRÓBLEWSKI and A. KARMEN.:
Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction
Science. 120, 497-499 (1954)

29. LETCHER, F.S., P.G. CORRAO and A.K. OMMAYA.:
Head injury in the champanzee.
Part 2: Spontaneous and evoked epidural potentials as indices of injury severity.
J. Neurosurg. 39, 167-177 (1973)

30. LIEBERMANN, J., I.I. LASKY, S.I. DULKIN and O.E. LOBSTEIN.:
Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity in conditions associated with myocardial infarction.
II. Cerebral vascular accidents and congestive heart failure.
Ann. intern. Med. 46, 497-505 (1957)

31. MAJNO, G. and G.E. PALADE.:
Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonine on vascular permeability: An electron microscopic study.
J. biophys. biochem. Cytol. 11, 571-605 (1961)

32. MAJNO, G., S.M. SHEA and M. LEVENTHAL.:
Endothelial contraction induced by histamin-type mediators; an electron microscopic study.
J. cell. Biol. 42, 647-672 (1969)

33. MARKOFF, N.G.:
Leberfunktionsproben und ihre Bewertung.
Öst. Ärzteztg. 20, 658-666 (1965)

34. MAYMAN, C.J., P.D. GATFIELD and B.M. BRECKENRIDGE.:
The glucose content of brain in anaesthesia.
J. Neurochem. 11, 483-487 (1964)

35. MC. COOK, R.D., C.N. PEISS and W.C. RANDALL.:
Hypothalamic temperatures and blood flow.
Proc. Soc. exp. Biol. 109, 518-521 (1962)

36. METZ, B.:
Acetylcholine and experimental brain injury.
J. Neurosurg. 35, 523-528 (1971)

37. METZEL, E. and W.E. ZIMMERMANN.:
Changes of oxygen pressure, acid-base balance, metabolites and electrolytes in cerebrospinal fluid and blood after cerebral injury.
Acta Neurochir. 25, 177-188 (1971)

38. OSTERHOLM, J.L., J. BELL, R. MYER and J. PYENSON.:
Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury.
Part I: The neurological consequences of intracerebral serotonin injections.
Part II:Trauma induced alterations in spinal fluid and brain.
Part III:Serotonin induced cerebral trauma.
J. Neurosurg. 31, 408-421 (1969)

39. RABOW, L., B. HEBBE and G. LIEDÉN.:
Enzyme analysis for evaluating acute head injury.
Acta Chir. scand. 137, 305-309 (1971)

40. RAPOPORT, S.I., M. HORI and J. KLATZO.:
Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier.
Science. 173, 1026- 1028 (1971)

41. RICHTERICH, R.:
Enzymstoffwechsel.
In: Klinische Pathophysiologie
hrsg. von SIEGENTHALER, W.
2. Aufl., Stuttgart: Thieme 1973, 169-188

42. ROSSANDA, M., L. BOSELLI, A. CASTELLI, C. CORONA, F. ERMINIO, M. NARDINI, M. PORTA and C. VILLA.:
Effects of changes in Pa_{CO_2} on rCBF, cerebral oxygenation and EEG in severe brain injuries.
Europ. Neurol. 8, 169-173 (1972)

43. SCHERZER, E.:
Das Elektroenzephalogramm bei klinisch "stummen" Hirnkontusionen.
Wien. Z. Nervenheilk. 29, 287-294 (1971)

44. SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT.:
Über Enzym-Muster im Serum und in menschlichen Geweben.
In: European symposion on medical enzymology. Milano 1960. Proceedings.
Basel, New York: Karger 1961, 100-118

45. SEED, R.F., M.K. SYKES and L. LOH.:
The effect of acute cerebral trauma on cardiorespiratory function in dogs.
Brit. J. Anaesth. 43, 1196 (1971)

46. SEITZ, H.D., M. HIRSCHAUER, E. METZEL, H. SCHRADER, W.E. ZIMMERMANN, J.U. KRAINICK und F. MUNDINGER.:
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel und zur Hirndurchblutung beim Schädel-Hirn-Trauma.
Neurochirurgia. 15, 201-209 (1972)

47. SMITH, D.R., T.B. DUCKER and L.G. KEMPE.:
Experimental in vivo microcirculatory dynamics in brain trauma.
J. Neurosurg. 30, 664-672 (1969)

48. STOECKEL, H. und S. HOYER.:
Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel nach schweren Hirntraumen.
Z. Prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 6, 431-437 (1971)

49. STONER, H.B.:
The acute effects of trauma on heat production.
In: Symposium Ciba Foundation on energy metabolism in trauma, London 1970.
ed.by PORTER, R. and J. KNIGHT.
Edinburgh: Churchill 1970, 1-22

50. STONER, H.B. and J. MATTHEWS.:
Studies on the mechanism of shock.
Fat mobilization after injury.
Brit. J. Exp. Path. 48, 58-65 (1967)

51. STRUCK, H.J.:
Experimentelle Medizin.
Stuttgart: Thieme 1973

52. TAYLOR, W.H.:
Serum enzymes in the diagnosis of disease.
Brit. J. Anaesth. 41, 227-234 (1969)

53. TOWER, D.B. and D. MC. EACHERN.:
Acetylcholine and neuronal activity.
I. Cholinesterase patterns and acetylcholine in the cerebrospinal fluids of patients with craniocerebral trauma.
Canad. J. Biochem. 27, 105-119 (1949)

54. WAKIM, K.G. and G.A. FLEISHER.:
The effect of experimental cerebral infarction on transaminase activity in cerebrospinal fluid and infarcted tissue.
Proc. Mayo Clin. 31, 391-399 (1956)

55. WARBURG, O. und W. CHRISTIAN.:
Gärungsfermente im Blutserum von Tumor-Ratten.
Biochem. Z. 314, 399-408 (1943)

56. WOLFF, H.:
Das Verhalten der Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) nach akutem Schädeltrauma.
Zbl. Chir. 86, 148-152 (1961)

57. ZUPPING, R.:
Cerebral acid-base and gas metabolism in brain injury.
J. Neurosurg. 33, 498-505 (1970)

L e b e n s l a u f

Am 2.Juni 1951 wurde ich, Lothar Schinkmann, als Sohn des Automechanikers Paul Schinkmann und seiner Ehefrau Frieda, geborene Blache in Altbach am Neckar geboren.
Vom 16.April 1958 bis zum 14.April 1962 besuchte ich die Volksschule in Altbach. Am 2.Mai 1962 wechselte ich in das Schelztor-Gymnasium in Esslingen über, wo ich am 10.Juni 1970 das Abitur ablegte.
Im Sommersemester 1971 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Humanmedizin.
Hier bestand ich am 23.März 1972 das Vorphysikum und am 20.September 1973 das Physikum.
Am 5.Januar 1977 bestand ich ebenfalls in Tübingen das medizinische Staatsexamen.

city schnelldruck ohg, 87 Würzburg, Marcusstraße 10a